

Kontroverse Guidelines

Therapie der Dyslipidämien

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen noch immer die häufigste Todesursache weltweit dar. Die WHO schätzt, dass diese auch im Jahr 2030 von ischämischen Herzerkrankungen (KHK) und zerebrovaskulären Erkrankungen angeführt werden. Die American Heart Association prognostiziert sogar, dass die Prävalenz von Herzerkrankungen in den nächsten 2 Dekaden deutlich zunehmen und im Jahr 2030 ungefähr 40% der US Bevölkerung von einer Form kardiovaskulärer Erkrankung betroffen sein wird (1). Die WHO schätzt, dass etwa ein Drittel der KHK durch erhöhte Cholesterinwerte verursacht werden. Die Senkung der Plasmacholesterinkonzentration und namentlich der LDL-Cholesterinkonzentration ist daher nach wie vor eine wichtige Strategie zur allgemeinen Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Im Verlauf des vergangenen Jahrzehnts hat sich beim Entscheid zur medikamentösen Behandlung das erhöhte Gesamtrisiko gegenüber allein erhöhten LDL-Cholesterin-Plasmakonzentrationen durchgesetzt. Unterschiedliche epidemiologische Daten führten im Laufe der Zeit zur Veröffentlichung verschiedener Guidelines.

Richtlinien zur Behandlung von Dyslipidämien

In den letzten Jahren wurden mehrere Guidelines zur Ermittlung des kardiovaskulären Risikos und zur Behandlung von Dyslipidämien herausgegeben. Diese Guidelines verwenden verschiedene Modelle zur Berechnung des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Die Guidelines der International Atherosclerosis Society (IAS) empfehlen die Berechnung des Gesamtrisikos nach Daten der epidemiologischen PROCAM (prospective Cardiovascular Munster) Studie (2, 3). Das Risiko bezieht sich hier auf nicht-tödliche und tödliche kardiovaskuläre Ereignisse. Die Guidelines der ESC/EAS, beruhen auf den Daten der SCORE Studie (Systematic Coronary Risk Estimation) (4), einer Datenerhebung aus den Mortalitätsstatistiken der europäischen Länder. Hier wird also nur das Risiko für Mortalität (kardiovaskulär und zerebrovaskulär) berechnet.

Bestehende Herzkrankheit, Diabetes Typ 1 oder Typ 2 mit Mikroalbuminurie, sehr hohe Werte eines einzelnen Risikofaktors oder chronische Nierenerkrankung stellen Hochrisikofaktoren dar und erfordern therapeutische Massnahmen ohne Berechnung des globalen Risikos. Das gleiche gilt für Patienten mit familiärer Dyslipidämie, wie familiärer Hypercholesterinämie, familiärer kombinierter Hyperlipidämie und Dysbetalipoproteinämie, welche keine gesonderte Risikoberechnung erfordern. Bei allen übrigen Patienten sollte das Gesamtrisiko, z. B. nach dem ESC Score System



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Diessenhofen

berechnet werden (2). Die Therapieziele der LDL-Senkung richten sich nach der Höhe des Gesamtrisikos:

Sehr hohes Risiko: LDL-C < 1.8mmol/l

Hohes Risiko: LDL-C < 2.5mmol/l

Moderates Risiko: LDL-C < 3.0mmol/l

Kürzlich wurden neue Empfehlungen der International Atherosclerosis Society (IAS) (5) und der American Heart Association (AHA)/ American Cardiology College (ACC) (6) veröffentlicht. Die Guidelines der IAS ersetzen LDL-Cholesterin durch das Non-HDL-Cholesterin und den PROCAM-Algorithmus durch den für europäische Verhältnisse weniger geeigneten Framingham-Algorithmus. Das prozentuale Gesamtrisiko für die nächsten 10 Jahre wird zudem durch das lebenslange Risiko ersetzt. Das in Europa nicht übliche Non-HDL-Cholesterin hat den Vorteil, dass es sämtliche atherogenen Lipoproteine beinhaltet, also auch die VLDL (und damit die Triglyceride). Das lebenslange Risiko hilft den sehr starken Alterseffekt zu mildern und begünstigt die Behandlung jüngerer Leute mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Die neuen Guidelines der AHA/ACC verlassen das bewährte Prinzip der Zielwerte und ersetzen es durch das Prinzip Fire and Forget (6). Anstelle von Zielwerten spricht man von Statintherapie hoher oder moderater Intensität und einer LDL-Cholesterin-Senkung von $\geq 50\%$ oder 30–50%. Zusätzlich wird eine Risikoberechnung nach einem neuen Score (Pooled Cohort Equations) berechnet. Dieser Risikokalkulator ist in europäischen Populationen bislang nicht validiert und könnte das Risiko bereits in der Bevölkerung der USA um 75–150% überschätzen mit der Folge einer ungewollten Ausdehnung der Behandlungsindikation auf Personen mit noch niedrigerem Risiko bei unklarem Verhältnis von Nutzen und Risiken.

Statine im Vergleich

Statine unterscheiden sich im Hinblick auf ihre Wirksamkeit in der LDL-Senkung, auf den Metabolismus und auf die Sicherheit. Sie zeigen qualitative (wenige) und quantitative Unterschiede bei den pleiotropen Wirkungen. Die Risikoreduktion hängt jedoch in erster Linie vom Ausmass der LDL-Senkung ab. Eine Übersicht über die pharmakologischen Eigenschaften verschiedener Statine ist in Tab. 1 wiedergegeben.

TAB. 1 Charakteristika verschiedener Statine (nach 7)					
Generischer Name	Dosisbereich (mg/d)	Bioverfügbarkeit (%)	Metabolismus über CYP 450	Halbwertszeit (h)	Renale Exkretion
Atorvastatin	10–80	12	Ja (3A4)	15	2
Fluvastatin	20–80	10-35	Ja (2C9)	3	6
Pitavastatin	1–4	>60	Ja (2C9)		<2
Pravastatin	10–40	17	Nein	2	60
Simvastatin	10–80	<5	Ja (3A4)	3	13
Rosuvastatin	5–40	20	Minimal (2C9)	19	10

Die Wirksamkeit in der LDL-Cholesterinsenkung der Statine ist abhängig von ihrer Bindungsaffinität zur HMG CoA Reduktase. In Abbildung 1 sind die erreichbaren LDL-Senkungen mit den in der Schweiz verfügbaren Statinen wiedergegeben.

Statine und Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vergesellschaftet. Es ist auch erwiesen, dass Nierenerkrankungen mit einer Dyslipidämie einhergehen.

Die Behandlung mit Statinen scheint aber nur bei Personen mit nicht dialysepflichtiger Nierenkrankheit nutzbringend zu sein. Studien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse ergaben widersprüchliche Ergebnisse und positive Effekte wurden weder in der 4D (9) noch in der AURORA Studie (10) gefunden. Die Daten aus der SHARP-Studie (11) legen dagegen nahe, dass Statine (plus Ezetimibe) auch bei Patienten unter Hämodialyse von Vorteil sein können. Statine verlangsamen im frühen Stadium die Progression der Atherosklerose bei Nierenkrankheiten, ob sie allerdings die Nierenerkrankung ebenfalls verlangsamen ist nicht schlüssig zu beantworten. Bei Transplantierten stellt sich insbesondere das Problem der Interaktion mit Ciclosporin. Dormuth und Mitarbeiter stellten fest, dass der Gebrauch von hochpotenten Statinen mit einer erhöhten Rate von Spitaleinlieferungen wegen akutem Nierenversagen gegenüber niedrig potenten Statinen einhergeht (12). Für Patienten ohne Nierenschaden wurde die Number Needed to Harm (NNH) allerdings auf 1700 errechnet: So viele Patienten müssen 120 Tage lang anstelle eines niedrigpotenten ein hochpotentes Statin schlucken, damit es zu einer zusätzlichen Krankenhauseinweisung wegen akuten Nierenversagens kommt (12). Als Ursache der Nierenschäden gilt in der Regel das unter Statinen erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse; möglicherweise spielen aber auch andere Mechanismen wie die Suppression des Koenzyms Q eine Rolle.

Statinunverträglichkeit und Nebenwirkungen

Statine gelten als gut verträgliche Medikamente. Davon zeugt allein die Tatsache, dass sie über einen bis zu achtfachen Dosisbereich gegeben werden können. Der häufigste Grund für Unverträglichkeit sind Muskelprobleme. Diese treten in der Praxis häufiger auf als in Studien mit ausgewählten Patienten. Sie sind aber im Allgemeinen reversibel. Höhere Statindosierungen, der Statin-Cytochrom P450-Metabolismus und Polypharmazie erhöhen das Risiko für Myopathie. Unter den genetischen Risikofaktoren ist insbe-

sondere der Single Nucleotid Polymorphismus rs4363657 auf dem SLCO1B1-Gen zu erwähnen, der mit einem stark erhöhten Myopathierisiko vergesellschaftet ist.

Die unterschiedliche Pharmakokinetik und der verschiedene Metabolismus der einzelnen Statine schaffen die pharmakologische Grundlage für Versuche mit andern Statinen bei Patienten, die für ein bestimmtes Statin intolerant sind. Die PCSK9 Inhibitoren, die demnächst auf dem Markt erscheinen, dürften bei Statinunverträglichkeit eine Alternative darstellen (13). Zur Vermeidung einer Myopathie sollte vor allem bei alten Menschen und bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht vorsichtig dosiert werden.

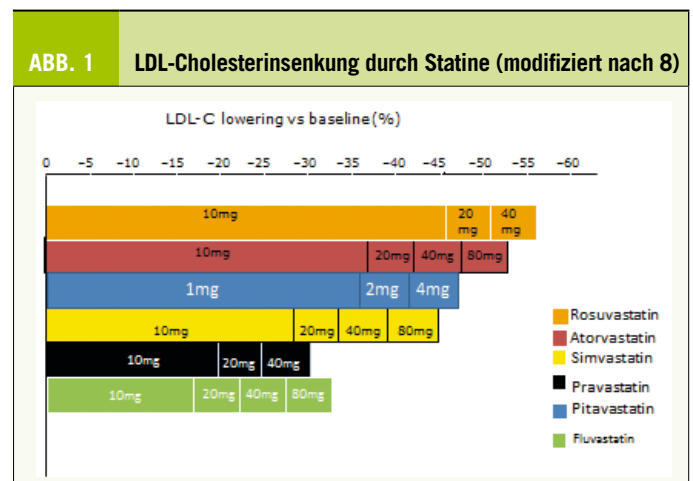
Statine, insbesondere in höherer Dosierung, erhöhen ferner das Diabetesrisiko. In einer Meta-Analyse über 13 Studien berechneten Sattar et al eine Zunahme des Diabetesrisikos unter Statintherapie um 9% (14). Auf 3 verhinderte Ereignisse unter intensiver Statintherapie kommt ein neuer Patient mit Diabetes (15). Der Nutzen liegt aber immer eindeutig zu Gunsten der Statintherapie (NNH 115 vs. NNT 39). Eine Alternative zur hohen Statindosierung stellt die Kombination mit Ezetimibe dar, die kein erhöhtes Diabetesrisiko beinhaltet (16). Daten zur Wirksamkeit von Ezetimibe in der kardiovaskulären Risikoreduktion sind allerdings noch nicht verfügbar.

Triglyceride und Fibrat

Das kardiovaskuläre Risiko durch Triglyceride ist wesentlich geringer als dasjenige durch LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin. Immerhin sind aber auch die Triglyceride mit einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Dabei gibt es Unterschiede zwischen der Konzentration der Triglyceride im Nüchternzustand und postprandial (17).

Es gilt ferner zwischen endogenen Triglyceriderhöhungen (Erhöhung von VLDL) und exogenen Erhöhungen (Chylomikronen) zu unterscheiden. Triglyceridwerte über 10mmol/l sind meistens auf Chylomikronen zurückzuführen und stellen wegen des Risikos für eine Pankreatitis eine Akutsituation dar.

Als therapeutische Massnahmen stehen an erster Stelle diätetische Änderungen. Diese führen bei Chylomikronämie meistens zum Ziel. Falls sie nicht zum Erfolg führen bieten sich Fibrat an. Fibrat sind Triglyceridsenker und sollten als solche angewendet werden. In eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2010 wurden 18 Studien mit insgesamt 45058 Probanden eingeschlossen (18), Die Fibrattherapie ergab eine 10% relative Risikoreduktion für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (p=0.048) und eine 13% relative Risikoreduktion



für koronare Ereignisse ($p < 0.001$), aber keinen Nutzen im Hinblick auf Schlaganfall und keinen Nutzen bezüglich Gesamtmortalität. Fibrate reduzierten das Risiko für eine Progression der Albuminurie um 14%. Medikamentenbezogene unerwünschte Nebenwirkungen waren nicht signifikant häufiger, obschon Zunahmen der Serumkreatininkonzentration allgemein beobachtet wurden.

Die Beobachtung, dass "loss-of-function" Mutationen in Apo C3, einem vor allem in den Triglycerid-transportierenden VLDL vorkommenden Apolipoprotein, mit niedrigen Triglyceridspiegeln und einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Krankheit einhergeht (19), hat erneute Beweise für die Bedeutung der Triglyceride als kardiovaskulärer Risikofaktor geliefert.

Fibrate können bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie von Nutzen sein, wie in einer Subgruppe mit erhöhten Triglyceriden und tiefem HDL-Cholesterin in der ACCORD Studie beobachtet wurde (20).

Kombinationstherapien

Kombinationstherapien haben sich in der Behandlung der Hypertonie als äusserst wirksam und nützlich erwiesen. Bei Fettstoffwechselstörungen bietet sich einerseits die Kombination von Statinen mit Ezetimibe zur stärkeren Senkung von LDL-Cholesterin an und andererseits Kombinationen, die neben der Senkung von LDL-C eine gleichzeitige Erhöhung von HDL-C bewirken. Die Kombination von Simvastatin mit Fenofibrat hat in einer Untergruppe der ACCORD-Studie, die erhöhte Triglyceride ($> 2.3 \text{ mmol/l}$) und tie-

fes HDL-C ($< 0.9 \text{ mmol/l}$) aufwies, eine relative Risikoreduktion von 31% gegenüber Simvastatin allein ergeben. Das Gesamtkollektiv der ACCORD-Studie hat aber keinen Nutzen durch die Zugabe von Fenofibrat zu Simvastatin gehabt (20). Die Kombination von Statin und Fenofibrat hat sich als sicher erwiesen (21). Die Kombination mit Gemfibrozil dagegen ist kontraindiziert, da Gemfibrozil den Abbau der Statine über Cytochrom P450 verhindert.

Die Kombination Statin/Niacin hat sich als effektiv erwiesen (22,23). Niacin wurde aber nach der negativen AIM-HIGH-Studie (24) vom Markt zurückgezogen. Kombinationen mit CETP-Hemmer setzen zunächst die Sicherheit und Wirksamkeit dieser neuen Medikamente voraus. Die entsprechenden Studienresultate sind indessen noch ausstehend.

Statine lassen sich ferner mit Omega-3-Fettsäuren kombinieren. Zur Wirksamkeit der Omega-3-Fettsäuren gibt es indessen keine eindeutige Evidenz, was auch für die Kombination gilt.

Perspektiven für die Zukunft

Die nähere Zukunft scheint sich auf die Senkung des LDL-Cholesterins zu beschränken. Zu den erfolgversprechendsten Therapien gehört die Inhibition von PCSK-9, einem Protein, das die Expression des LDL-Cholesterinrezeptors kontrolliert (13). PCSK-9 Inhibitoren erlauben eine zusätzliche Senkung von LDL-Cholesterin um mehr als 60%. Umfangreiche Studien existieren mit Evolocumab (Amgen) (25) und Alirocumab (Sanofi/Regeneron) (26), die vor der Einführung auf dem Schweizer Markt stehen. Ein weitere

Möglichkeit ist die Suppression von apoB-100 mRNA durch ein Antisense Oligonukleotid (27). Dadurch werden LDL-C-Senkungen bis zu 50% erreicht.

Weitere LDL-Cholesterinsenkende Therapien, die in Entwicklung stehen, sind die Inhibition des mikrosomalen Transferproteins (MTP) (28), oder die Senkung von LDL-Cholesterin durch Schilddrüsenhormon-Mimetika (29).

Neben der LDL-Senkung ist natürlich die HDL-Erhöhung von grosser Bedeutung. Entsprechende medikamentöse Versuche, insbesondere die Erhöhung durch Inhibition des Cholesterinestertransferproteins haben jedoch bisher keine Verbesserung der klinischen Endpunkte, trotz massiver HDL-Zunahme (30, 31), ergeben.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Diessenhofen

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Heidenreich PA et al Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933-944
2. Assmann G et al Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-5
3. Assmann G et al Assessing risk for myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007;37:925-32
4. Zeljko R et al Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818
5. Expert Dyslipidemia Panel of the IAS Panel members: An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-Full report. *J Clin. Lipidol.* 2014;8:29-60
6. Eckel RH et al. 2013 AHA/ACC guidelines of lifestyle management to reduce cardiovascular risk. A report of the American College/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2013 Nov 7 epub ahead of print.
7. Kawai Y et al. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus *Drug Des Devel and Ther* 2011;5:283-297
8. Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial) *Am J Cardiol* 2003;92:152-160
9. Wanner C et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248
10. Fellstrom BC et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407
11. Baigent C et al The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192
12. Dormuth CR et al.: Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury; *BMJ* 2013;346:f880
13. Wierzbicki AS et al. Inhibition of pro-protein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK-9) as a treatment for hyperlipidemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2012 ;21:667-676
14. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742
15. Preiss D et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statintherapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564
16. Ezetimibe und Diabetes

Take-Home Message

- ◆ Die Indikation zur lipidsenkenden Therapie richtet sich nach den in der Schweiz empfohlenen Richtlinien, die entsprechend dem globalen Risiko unterschiedlich tiefe Zielwerte für LDL-Cholesterin verlangen
- ◆ Die neuen amerikanischen Guidelines verlassen dieses bewährte Prinzip und empfehlen eine hochintensive Statintherapie bei Personen mit erhöhtem Risiko ohne Berücksichtigung des LDL-Cholesterinwerts. Sie könnten zu einer massiven Ausweitung der Behandlungen ohne entsprechenden Nutzen führen
- ◆ Die derzeitige Therapie richtet sich vornehmlich nach der Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen. Medikamentöse Erhöhungen von HDL-Cholesterin haben bislang keinen klinischen Nutzen gezeigt
- ◆ Die Inhibition von PCSK-9 stellt ein neues Prinzip der LDL-Cholesterinsenkung dar
- ◆ Kombinationstherapien sind bei Nichterreichung der Zielwerte (Statin+Ezetimibe, inskünftig Statine+Ezetimibe+PCSK-9-Inhibitoren) oder bei erhöhtem LDL-Cholesterin, erhöhten Triglyceriden und erniedrigtem HDL-Cholesterin (Statin+Fenofibrat) empfohlen

17. Bansal S et al Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2007;298:309-316
18. Jun M et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884
19. Jorgensen AB et al Loss-of-function in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32-41
20. Ginsberg HN et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574
21. Farnier M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative : a critical review of potential benefits and drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 169-178
22. Brown BG et al Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1583-1592
23. Villines TC et al The ARBITER 6-HALTS trial (Arterial Biology for the investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) -final results and the impact of medicine adherence, dose, and treatment duration. *JACC* 2010 ;55 :2721-2726
24. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267
25. Koren MJ et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia – The MENDEL-2 randomized, controlled phase 3 clinical trial of Evolocumab. *JACC* 2014;Mar 25. Pii: S0735 -1097(14)01727-6
26. Lee P and Hegele RA. Current phase II proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitor therapies for dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:1411-1423
27. Crooke RM et al. An apolipoprotein B antisense oligonucleotide lowers LDL cholesterol in hyperlipidemic mice without causing hepatic steatosis. *J Lipid Res.* 2005 May;46(5):872-84)
28. Rached FH et al. An overview of the new frontiers in the treatment of atherogenic dyslipidemias. *Clin. Pharmacol Ther* 2014, April 11, doi:10.1038/clpt.2014.85
29. Sjouke B et al. Eprotrirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Feb 18, pii :S2213-8587(14)70006-3.
30. Barter PJ et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109-2122
31. Increasing high-density lipoprotein cholesterol by cholesterol ester transfer protein-inhibition : a rocky road and lessons learned ? The early demise of the dal-HEART programme. *Eur Heart J* 2012 ;33 :1712-1715