

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Lipidsenker, Statine und Fibrate

Hoppichler F

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6

(12), 624-627

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

LIPIDSENKER, STATINE UND FIBRATE

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Behandlung der Hyperlipidämie durch Diät und medikamentöse Lipidsenkung führt bekanntermaßen zu einer signifikanten Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse. Neben dem lipidsenkenden Effekt führen Statine zur Stabilisierung atherosklerotischer Plaques und Fibrate bewirken eine deutliche Verringerung des Risikofaktors Fibrinogen. Der Effekt einer Kombination von Statinen und Fibraten wird in laufenden Studien, wie der FENICE und UKLDS untersucht, wobei letztere den Einfluß dieser Therapieformen auf das Gefäßrisiko beim diabetischen Patienten zum Inhalt hat.

EINLEITUNG

Die positive Korrelation zwischen erhöhten Serumcholesterinwerten und der koronaren Herzerkrankung wurde in zahlreichen epidemiologischen und klinischen Studien aufgezeigt, wie auch die Möglichkeit, durch eine Reduktion erhöhter LDL-Cholesterinwerte eine Verminderung der kardiovaskulären Ereignisrate zu bewirken. Dieser günstige Einfluß der lipidsenkenden Therapie auf das koronare Risiko bewirkte in der Studie Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial [1], die neben Diät Cholestyramin einsetzte, eine 2% Senkung des KHK-Risikos pro 1% Reduktion des Serumcholesterins. Deutlicher ausgeprägt waren die Effekte einer lipidsenkenden Therapie mit dem Fibrat Gemfibrozil, wobei diese Substanzklasse vor

allem auch die Triglyceridspiegel signifikant vermindert und somit HDL-Cholesterin erhöht [2].

Rezente Studien mit Statinen und Fibraten konnten die Effektivität der lipidsenkenden Therapie im Hinblick auf die kardiale Ereignisrate und koronarangiographischen Befunde bestätigen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen in der Primär-, wie auch in der Sekundärprävention. Im folgenden wird der Effekt der Fibrate und Statine auf den Lipidmetabolismus kurz dargestellt, sowie aktuelle und klinisch relevante Studien zusammengefaßt.

FIBRATE

Fibrate beeinflussen vor allem den Metabolismus triglyceridreicher Lipoproteine, bewirken eine verminderte hepatische Synthese triglyceridreicher Lipoproteine, sowie eine verbesserte Metabolisierung, und führen dabei zu einer Zunahme von HDL-Cholesterin [3]. Diese komplexe Beeinflussung des Lipidmetabolismus, wie auch die Reduktion des Risikofaktors Fibrinogen [4, 5], erklären die günstigen klinischen Effekte, wie sie aus den Daten der Helsinki Heart Studie mit einer Reduktion der Koronarereignisrate um 24% hervorgehen [2].

Die verschiedenen Fibrate führen dabei zu einer Triglyceridreduktion um bis zu 60%, LDL-Cholesterin wird unter Gemfibrozil um etwa 10% reduziert, unter Bezafibrat um 15%, und unter Fenofibrat um bis zu 25%. Fibrate sind somit Mittel der Wahl

bei der Typ III Hyperlipidämie, sowie bei gemischten Dyslipidämien mit vorwiegend erhöhten Triglyceridwerten. Mikronisierte Fibrate, wie Fenofibrat, zeigen eine verbesserte intestinale Resorption [6], und ermöglichen eine Reduktion der Tagesdosis.

Als Nebenwirkungen kann es unter Fibrattherapie zum Auftreten gastrointestinaler Beschwerden kommen, einer lithogenen Galle, Hautexanthenen, und bei renaler Retention ist die Kumulation der Fibrate zu berücksichtigen.

STATINE

Die Cholesterinsynthesehemmer (Statine) führen über die Inhibition der zelleigenen Cholesterinsynthese zu einer vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren, und damit vor allem über die verstärkte Metabolisierung von LDL über den LDL-Rezeptor-Mechanismus zu einer Reduktion des Cholesterinwertes.

Statine reduzieren LDL-Cholesterin in einem Ausmaß zwischen 20–60%, die Triglyceride um 15–43%. An Nebenwirkungen ist vor allem das Auftreten von Myopathien anzuführen. Auch sind Interaktionen mit Arzneimitteln, welche intrahepatisch über Cytochrom P450 metabolisiert werden (Cyclosporin, Erythromycin, Methotrexat etc.) insbesondere bei lipophilen Statinen zu berücksichtigen.

In den letzten Jahren wurden einige Effekte der Statine, die über die reine Lipidsenkung hinausgehen, definiert. So kommt es unter

Statintherapie neben der bekannten Lipidsenkung zu einer Stabilisierung der atherosklerotischen Plaques [7, 8], günstigen Beeinflussung der Hyperkoagulabilität [9, 10], der endothelialen Dysfunktion und des oxidativen Stress [11, 12]. Letztere Effekte erklären auch den frühzeitig zu beobachtenden Effekt der Statine auf die Reduktion der koronaren Ereignisse und der Mortalität bereits innerhalb der ersten 6 Monate unter Therapie – Erfolge, die unter anderen lipidsenkenden Maßnahmen erst nach 2–3jähriger Therapie erkennbar werden.

Zahlreiche Studien mit Statinen konnten in den letzten Jahren klar nachweisen, daß die Therapie mit dieser Medikamentenklasse eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und der Gesamtmortalität bewirkt [13–16]. Diese Ergebnisse waren von besonderer Bedeutung, da ältere Studien über den Einfluß der medikamentös lipidsenkenden Therapie auf das Gefäßrisiko zwar auch eine klare Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erbrachten, aber der Eindruck einer Zunahme der nicht-koronar-assoziierten Mortalität entstand [2, 17].

Die 1995 publizierte West of Scotland (**WOSCOP**) Studie untersuchte den Einfluß einer Therapie mit Pravastatin auf das Gefäßrisiko bei hyperlipidämischen Männern ohne klinisch manifeste koronare Herzerkrankung (KHK), und somit in der Primärprävention [13]. 6.595 Männer waren in der Studie inkludiert, die Beobachtungsdauer betrug 4,9 Jahre. Der Gesamtcholesterinwert wurde durch Pravastatin um 20 % gegenüber der Placebogruppe gesenkt, LDL-Cholesterin um

26 %, und die Triglyceride um 12 %. HDL-Cholesterin lag in der Pravastatingruppe um 5 % höher als in der Placebogruppe. Der Endpunkt Koronartod und nicht-fataler Myokardinfarkt wurde unter Pravastatintherapie gegenüber der Placebogruppe um 31 % reduziert. Die Myokardinfarktrate nahm unter Pravastatin insgesamt um 31 % ab, d. h. 1 von 3 neu auftretenden Myokardinfarktfällen wird verhindert, und die Gesamtmortalität zeigte eine Reduktion von 22 %.

Eine weitere Primärpräventionsstudie ist die 1998 publizierte Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention (**AFCAPS/TEXCAPS**) Studie [18], die 6.000 koronargesunde Probanden mit jedoch nur grenzwertiger Hyperlipidämie inkludierte (Ausgangswerte: Gesamtcholesterin 221 ± 21 mg/dL, LDL-Cholesterin 150 ± 17 mg/dL; Triglyceride 158 ± 76 mg/dL, HDL-Cholesterin 36 ± 5 mg/dL), um den Effekt einer Therapie mit Lovastatin auf das Gefäßrisiko zu untersuchen. Die Studiendauer betrug 6 Jahre. Gegenüber der Placebogruppe wurde der LDL-Cholesterinwert durch Lovastatin um 25 % reduziert, und die koronare Ereignisrate lag um 37 % niedriger. Besonders deutlich waren diese Unterschiede in der diabetischen Subpopulation mit einer Abnah-

me der koronaren Ereignisrate von 43 % gegenüber der Placebogruppe. In der mit Lovastatin behandelten Gruppe fand sich kein Hinweis auf eine Zunahme der nicht-koronar assoziierten Mortalität, wenngleich keine Auswertungen über eine mögliche Verbesserung der Gesamtmortalität durch Lovastatin vorliegen.

Für die Sekundärprävention bei hyperlipidämischen Patienten mit bekannter KHK konnte die Scandinavian Simvastatin Survival Studie (**4S**) den klaren Vorteil einer Therapie mit dem CSE-Hemmer Simvastatin auf die koronare Ereignisrate und die Mortalität belegen [16]. Der Gesamtcholesterinwert wurde durch Simvastatin gegenüber Placebo um 25 % gesenkt, der LDL-Cholesterinwert um 35 %, die Triglyceride um 10 %, und HDL-Cholesterin lag um 8 % höher. Die Therapie mit Simvastatin ergab während des Beobachtungszeitraumes von 5,4 Jahren eine 42 %ige Reduktion der koronaren Mortalität und eine 30 %ige Reduktion der Nicht-Koronarmortalität. Die koronare Ereignisrate, d. h. KHK-assoziiertes Tod und nicht-fataler Myokardinfarkt, wurde insgesamt um 34 % reduziert, besonders deutlich war der Effekt bei diabetischen Patienten mit einer Risikoreduktion um 55 %.

Tabelle 1: Effekte der Statintherapie auf kardiovaskuläre Ereignisrate und Gesamt-Mortalität

Studie	Probanden	Koronare Ereignisrate (KHK-Tod+nichtfataler MI)	Koronartod	Gesamt-mortalität
WOSCOPS	6595	31 %	28 %	22 %
AFCAPS	6605	37 %		
4S	4444	34 %	42 %	30 %
CARE	4159	24 %	24 %	
LIPID	9014	23 %	24 %	23 %

Die Cholesterol and Recurrent Events (**CARE**) Studie untersuchte den Effekt einer Behandlung mit Pravastatin in der Sekundärprävention bei 4.159 Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und nur grenzwertig erhöhtem Cholesterinspiegel [14]. Der lipidsenkende Effekt war mit dem der WOSCOPS vergleichbar. Es konnte eine 24%ige Reduktion der Endpunkte tödliche KHK-Ereignisse oder nicht-fataler Myokardinfarkt beobachtet werden, eine 37%ige Verringerung fataler Myokardinfarkte, sowie eine 27%ige Reduktion der Notwendigkeit zu koronarer Revaskularisation. Auch das Risiko für ischämische Insulte lag unter Pravastatin um 31% niedriger als in der Placebogruppe. Besonders günstig waren die Effekte in der weiblichen Subpopulation mit einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse von 46%, sowie bei diabetischen Patienten mit einer Risikoreduktion von 27%. Eine Evaluierung der CARE-Daten bezogen auf 1.000 Patienten ergibt, daß eine Behandlung mit Pravastatin über 5 Jahre in der Lage ist, 150 kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern.

Die Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (**LIPID**) Studie hatte zum Ziel, den Effekt einer Therapie mit Pravastatin bei Patienten mit KHK und nur mäßig erhöhtem Cholesterinwert zu bestimmen [15]. Die Studie inkludierte 9.014 Patienten mit KHK bzw. Z.n. Myokardinfarkt, die über 5 Jahre Pravastatin oder Placebo erhielten. Der Anteil der Frauen an dieser Studie betrug 17%, 15% aller Patienten waren über 70 Jahre. Der Gesamtcholesterinwert wurde durch Pravastatin um 18% reduziert,

LDL-Cholesterin um 25%, die Triglyceride um 12% und HDL-Cholesterin stieg um 6% an. Der primäre Endpunkt KHK-Mortalität wurde in der Pravastatingruppe um 24% reduziert, bzw. pro 1.000 Patienten, die 6 Jahre Pravastatin erhielten, konnten 19 Koronartodesfälle verhindert werden. Pravastatin reduzierte die Gesamtmortalität um 23%, bzw. pro 1.000 Patienten, die 6 Jahre mit Pravastatin behandelt werden, konnten 31 Todesfälle verhindert werden. Auch das Apoplexierisiko wurde durch Pravastatin um 20% reduziert, bzw. pro 1.000 Patienten, die über 6 Jahre mit Pravastatin behandelt wurden, konnten 8 tödliche Schlaganfälle verhindert werden. Insgesamt ergab sich in der LIPID-Studie bei einer Behandlung von 1.000 Patienten mit Pravastatin über 6 Jahre eine Verhinderung von 30 Todesfällen, 15 nichtfatalen Infarkten, und von 5 nichtfatalen Schlaganfällen.

Entsprechend diesen Ergebnissen müssen in der Sekundärprävention etwa 20 Patienten behandelt werden, um 1 schweres Koronarereignis zu verhindern, während in der Primärprävention, laut Analysen der WOSCOPS, 38 Patienten einer Behandlung mit Pravastatin unterzogen werden müssen. Eine Subgruppenanalyse der 4S-Studie an Diabetikern zeigte, daß nur zwei diabetische Patienten behandelt werden müssen, um einen Infarkt zu verhindern.

Der **Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial** konnte aufzeigen, daß unter Fibrattherapie die Progression der KHK signifikant vermindert wird [19]. Ähnliche Ergebnisse erzielte der **Lipid**

Coronary Angiography Trial mit Gemfibrozil, der die Progression der Atherosklerose bei Patienten mit Zustand nach Bypass-Operation und milder Dyslipidämie evaluierte.

In der israelischen **BIP**-Studie (Bezafibrat Infarction Prevention Study), die über 6 Jahre mit mehr als 3.000 KHK-Patienten mit Myokardinfarkt (MI) oder Angina pectoris durchgeführt wurde, konnten die Triglyceride um 20%, das LDL-Cholesterin um 6,3% gesenkt und das HDL-Cholesterin um 15% angehoben werden. In den 1998 vorgestellten, aber noch nicht publizierten vorläufigen Ergebnissen ließ sich jedoch keine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich der Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher MI bzw. des plötzlichen Herztodes nachweisen.

Die derzeit laufende **FENICE**-Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fenofibrat und Cerivastatin in Mono- und Kombinationstherapie bei Patienten mit Hyperlipidämie. Laut vorläufigen Auswertungen führt die Kombinationstherapie zu einer Reduktion von LDL-Cholesterin um 41%, der Triglyceride um 39%, sowie zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins um 13%.

Die United Kingdom Lipids in Diabetes Study (**UKLDS**) untersucht bei einer Population von 6.000 diabetischen Patienten den Einfluß von Fenofibrate, Cerivastatin bzw. einer Kombination beider auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. Die UKLDS ist die erste Studie, die prospektiv den Einfluß einer Therapie mit Lipidsenkern auf die Makroangiopathie bei Patienten mit Diabetes

mellitus untersucht. Die bislang vorliegenden, wenn auch ausgesprochen günstigen Ergebnisse einer lipidsenkenden Therapie bei diabetischen Patienten stammen aus retrospektiven Subgruppenanalysen großer Studien.

SCHLUSSFOLGERUNG

In der Sekundärprävention ist der Einsatz einer medikamentös lipidsenkenden Therapie absolut indiziert, um die vaskuläre Ereignisrate und die Gesamtmortalität günstig zu beeinflussen. Auf die Bedeutung einer lipidsenkenden Therapie auch in der Primärprävention weisen rezente Studien hin, wie auch die Tatsache, daß bei etwa einem von vier Patienten die erste Manifestation der KHK lebensbedrohlich ist [15].

Literatur:

1. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1984; 251: 351–64.
2. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–45.
3. Gaw A, Packard CJ, Caslake MJ, Griffin BA, Lindsay GM, Thomson J et al. Effects of aprofibrate on LDL metabolism in men. *Atherosclerosis* 1992; 92: 49–57.

4. Meade TW, Rudrock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076–95.
5. Kornitzer M, Dramaix M, Vandenbroek MD, Everaert L, Gerlinger C. Efficacy and tolerance of 200 mg micronised fenofibrate administered over a 6-month period in hyperlipidaemic patients: an open Belgian multicenter study. *Atherosclerosis* 1994; 110: S49–S54.
6. Adkins J, Faulos D. Micronised fenofibrate. *Drugs* 1997; 54: 615–33.
7. Brown BG, Zhao XQ, Sacco BE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression and new insight into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1781–91.
8. O'Keefe JMjr, Conn RD, Lavie CJjr, Maeman TM. The new paradigm for coronary artery disease: altering risk factors, atherosclerotic plaques, and clinical prognosis. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 957–65.
9. Mayer J, Eller T, Brauer P et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Humatol* 1992; 64: 196–201.
10. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998; 279: 1643–50.
11. Wada H, Mori Y, Kaneko T et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. *Am J Haematol* 1993; 44: 112–6.
12. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, a HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76–82.
13. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW,

McKillop JH, Packard C, et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.

14. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.

15. Long-term intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study results reported at the American Heart Association, Orlando 1997.

16. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383–9.

17. Committee of Principal Investigation. Report on a co-operative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40: 1069–118.

18. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.

19. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, Faire U. Angiographic assessment of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarct patients. *Lancet* 1996; 347: 844–53.

Korrespondenzadresse:

*Primarius Univ.-Prof.
Dr. med. Fritz Hoppichler
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder
A-5010 Salzburg, Kajetanerplatz 1*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)