JOURNAL FÜR MENOPAUSE

RIESEN WF
Empfehlungen zur Abklärung und Behandlung von Lipidstörungen

Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Österreich) 26-31
Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Schweiz), 30-35
Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Deutschland) 25-29

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Empfehlungen zur Abklärung und Behandlung von Lipidstörungen

W. F. Riesen

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Tod. Die routinemäßige Abklärung umfaßt die Parameter Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin. Die weiterführende Diagnostik umfaßt Lp(a), in bestimmten Fällen Apo B, A-I und die Genotypisierung von Apo E (Remnant-Hyperlipoproteinämie). Die Lipoprotein-Elektrophorese wird nur zur Abklärung des Chylomikronämie-Syndroms benötigt. Die Lipidparameter sind für die Beurteilung des Herzinfarkt- und Schlaganfallrisikos zwar notwendig, aber nicht hinreichend. Vielmehr muß das Gesamtrisiko beurteilt werden. Dazu dienen Scores und Algorithmen, die aus epidemiologischen Studien erarbeitet wurden und andere Risikofaktoren, wie hoher Blutdruck, Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, und Familienanamnese mitberücksichtigen. Entsprechend dem globalen Risiko sind Zielwerte, insbesondere für LDL-Cholesterin, definiert worden. Kürzlich wurde mit Ezetimib ein neuer Wirkstoff eingeführt, der in Kombination mit Statinen tiefe LDL-Cholesterinwerte bei niedriger Statindosis erlaubt. Für die Therapie der Hypercholesterinämie haben sich die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in zahlreichen groß angelegten Studien bewährt. Bei stark erhöhten Triglyzeriden und tiefem HDL-Cholesterin ist aber auch eine Therapie mit Fibraten zu erwägen.

Schlüsselwörter: *kardiovaskuläres Risiko, Dyslipidämien, lipidsenkende Therapie*

Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Dyslipoproteinaemias. *Disorders of lipoprotein metabolism belong to the most important risk factors for cardiovascular diseases and death. The routine diagnostics include total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol. Further parameters in certain instances may be Lp(a), Apo B and A-I, and Apo E-genotypes (remnant hyperlipoproteinaemia). Lipoprotein electrophoresis is only needed for the detection of chylomicronaemia. Lipid values are most important to estimate the risk of myocardial infarction and stroke. However, they must be interpreted in the context of the global risk. This may be calculated by scores and algorithms which have been developed from epidemiological studies and which include other risk factors such as arterial hypertension, age, smoking, diabetes mellitus, and family history. According to the risk situation target values have been defined especially for LDL-cholesterol. Numerous intervention trials with HMG CoA reductase inhibitors have given evidence for the clinical benefit of lowering cholesterol with these drugs. In situations with high triglycerides and low HDL-cholesterol fibrates should also be considered. Recently Ezetimibe, a drug with a different mechanism has been introduced. The combination of Ezetimibe with statins allows low LDL-cholesterol levels with smaller statin doses.* ***J Menopause 2004; 11 (1): 26–31.***

Key words: *cardiovascular risk, dyslipidaemia, lipid lowering treatment*

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache und einer der wichtigsten Krankheitsgründe in industrialisierten Ländern und drohen auch in Entwicklungsländern immer häufiger zu werden. Die Ursachen, welche zu kardiovaskulären Erkrankungen führen, sind vielfältig und oft mit der Lebensart verbunden. Daneben sind aber auch genetische Faktoren im Spiel. Die Entwicklung dieser Erkrankungen verläuft über Jahrzehnte symptomlos. Ihre Manifestationen treten gewöhnlich erst zu einem sehr fortgeschrittenen Zeitpunkt auf. Zur wirksamen Vermeidung oder zumindest Verzögerung ist man deshalb auf die Analyse und die Bekämpfung von Risikofaktoren angewiesen. Man unterscheidet dabei unveränderliche Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Genetik, modifizierbare Risikofaktoren wie Rauchen, Ernährung und körperliche Aktivität und behandelbare Risikofaktoren. Zu den letzteren gehören hoher Blutdruck, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen, denen das Hauptinteresse dieses Artikels gilt.

Fettstoffwechselstörungen sind wesentliche Ursachen der Atherosklerose und ihrer Komplikationen. Ihre Abklärung und Behandlung ist daher von zentraler Bedeutung für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei der Beurteilung des von einer Störung des Fettstoffwechsels ausgehenden Risikos ist aber stets die Gesamtheit der Risikofaktoren mit zu berücksichtigen.

Fettstoffwechselstörungen

Eine erste Einteilung der Hyperlipoproteinämien wurde im Jahre 1970 von Fredrickson vorgeschlagen. Diese phänotypische Einteilung hat nur deskriptiven Charakter und wurde in Laufe der Jahre durch eine genetisch/metabolische Einteilung (Tab. 1) abgelöst.

Neben der Erhöhung einzelner Lipoproteinfraktionen sind die Dyslipidämien mit Erniedrigung der protektiven

Tabelle 1: Genetisch/metabolische Einteilung der Hyperlipoproteinämien

Bezeichnung	Lp-Fraktion erhöht	Gendefekt	Häufigkeit	Atherosklerotisches Risiko
Familiäre Hypercholesterinämie	LDL	LDL-Rezeptor (zahlreiche)	1 : 500 heterozygot 1 : 1.000.000 homozygot	Sehr hoch 25fach
Familiärer Apo B 100-Defekt (FDB)	LDL	Apo B (Pos. 3500)	1 : 500	
Familiärer Lipoproteinlipase-Mangel	Chylomikronen	LPL	Extrem selten	?
Familiärer Apo C-II-Mangel	Chylomikronen	Apo C-II	Extrem selten	?
Remnant-Hyperlipoproteinämie	Remnants	Apo $E_{2/2}$ + weiterer Defekt	1 : 2000	Hoch
Polygene Hypercholesterinämie	LDL	Mehrere Interaktionen	Häufig	Erhöht
Familiäre Hypertriglyzeridämie	VLDL	?	1 : 500	Erhöht

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital, St. Gallen, Schweiz
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. phil. nat. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen; E-Mail: walter.riesen@ikch.ch

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

HDL-Fraktion zu erwähnen. Erniedrigtes HDL findet sich oft im Zusammenhang mit erhöhten Triglyzeridkonzentrationen. Daneben sind aber auch Mutationen des Apo-A-I-Gens, homozygote Defekte der Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT) und Defekte des ATP binding cassette transporters A1 (ABCA1, z. B. bei der Tangier-Krankheit) für tiefe HDL-Werte verantwortlich. Das Vorliegen einer primären Hyperlipoproteinämie sollte stets durch Ausschluß einer sekundären Form (Tab. 2) gesichert werden.

Abklärung von Fettstoffwechselstörungen

Zur sicheren Beurteilung des Fettstoffwechsels gehört die Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden und HDL-Cholesterin sowie die Bestimmung oder Berechnung des LDL-Cholesterins. Die Berechnung kann nach der Friedewald-Formel [1] erfolgen, falls die Konzentration der Triglyzeride ≤ 4,5 mmol/l beträgt [Friedewald-Formel: LDL-Cholesterin = Total-Cholesterin – HDL-Cholesterin – 0,45 × Triglyzeride (in mmol/l)].

LDL-Cholesterin läßt sich aber auch direkt bestimmen, wodurch das wegen der Triglyzeride notwendige Fasten für mindestens 12 Stunden nicht notwendig ist.

Die erweiterte Diagnostik umfaßt Lipoprotein(a) [Lp(a)], die Lipoproteinelektrophorese, die Bestimmung der Apolipoproteine B (Hauptapoprotein der LDL), A-I (Hauptapoprotein der HDL) und des Apolipoprotein-E-Polymorphismus. Lp(a) besteht aus einem Molekül LDL und einem daran gebundenen Molekül Apo(a). Apo(a) besitzt große Strukturähnlichkeit mit Plasminogen, kann aber nicht wie dieses in eine aktive Enzymform gespalten werden. Es ist deshalb potentiell thrombogen und durch den LDL-Anteil atherogen. Erhöhtes Lp(a) erhöht das koronare Risiko bei gleichzeitiger LDL-Erhöhung wesentlich [2]. Das Thromboserisiko wird bei gleichzeitigem Vorhandensein weiterer thrombotischer Risikofaktoren (z. B. Faktor-V-Leiden) ebenfalls stark erhöht [3].

Die Lipoproteinelektrophorese diente früher der Klassifizierung nach Fredrickson. Sie kann bei der Abklärung von Hypertriglyzeridämien immer noch hilfreich sein, indem sie eine Unterscheidung in Chylomikronen und prä-β-Lipoproteine (very low density-Lipoproteine, VLDL) sowie den Nachweis von Remnant-Partikeln erlaubt. Der Verdacht auf Remnant-Hyperlipoproteinämie sollte indessen durch den Apo-$E_{2/2}$-Homozygotienachweis erhärtet werden. Die Apolipoproteine B und A-I erlauben ähnliche Aussagen wie LDL und HDL. Apo B erlaubt insbesondere beim Diabetes mellitus wegen der Präsenz anormaler LDL-Partikel (small dense-LDL), die einen geringeren Cholesterinanteil aufweisen, korrektere Aussagen. Seine (routinemäßige) Bestimmung in dieser Situation wird aber derzeit (noch) nicht empfohlen.

Risikobeurteilung

Für die Risikobeurteilung kommen grundsätzlich die folgenden Möglichkeiten in Betracht:

- Aufzählen einzelner Risikofaktoren
- Berechnung des Risikos anhand von Risiko-Scores
- Berechnung des Risikos anhand von Algorithmen
- Risiko-Karten bzw. -Tabellen

Das Aufzählen einzelner Risikofaktoren wird bei den derzeit gültigen Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (AGLA) verwendet [4] (Tab. 3). Dabei liegt das Schwergewicht auf den Lipiden mit Risikoschwellen je nach Vorhandensein anderer Risikofaktoren, die allerdings nicht quantifiziert werden. Dieses Vorgehen ist sehr praktikabel und besticht durch seine Einfachheit. Es läßt aber eine Berechnung des Gesamtrisikos nicht zu.

Das Scoring und die Verwendung von Algorithmen erlauben eine quantitative Berechnung des globalen Risikos und dadurch eine korrektere Beurteilung des Gesamtrisikos. Bei dieser quantitativen Beurteilung spielt allerdings die zugrundeliegende Datenbasis für die Richtigkeit eine entscheidende Rolle. Risiko-Scores und Algorithmen sind derzeit für die Framingham-Studie [5] und die PROCAM-Studie [6] verfügbar. Die Framingham-Studie wurde bei nichtnüchternen Probanden in Framingham, USA, durchgeführt. Da bei dieser Untersuchung die Triglyzeridwerte nicht bestimmt wurden, ist eine Berechnung des LDL-Cholesterins nicht möglich. In der PROCAM-Studie waren die Probanden nüchtern. Es sind deshalb sowohl Triglyzeride als auch LDL-Cholesterinwerte verfügbar, ebenfalls sind Daten zur Familienanamnese bezüglich

Tabelle 2: Sekundäre Dyslipoproteinämien

Grunderkrankung	LDL-Cholesterin	Triglyzeride	HDL-Cholesterin
Endokrinologie/Stoffwechsel			
Hypothyreose	↑↑	↔,↑	↔
Diabetes mellitus	↔*	↑	↓
Hypercortisolismus	↑	↑	↔
Wachstumshormonmangel	↑	↔	↓
Adipositas	↔	↑	↓
Nierenerkrankungen			
Nephrotisches Syndrom	↑↑	↑	↔
Niereninsuffizienz	↔,↑	↑↑	↔,↓
Nierentransplantation	↑↑	↑	↔
Lebererkrankungen			
Cholestase	↑	↑	↓
Hepatitis	↔,↑	↑	↓
Leberzirrhose	↓	↓	↓

* small dense LDL

Tabelle 3: Empfehlungen der AGLA

Primärprävention (Indikation zur medikamentösen Lipidtherapie)

Risikofaktoren*		Lipid-Kriterien		
Frauen (Prämenopause)	Frauen (Postmenopause), Männer	TC (mmol/l)	TC/HDL-C	LDL-C (mmol/l)
0 oder 1*	0*	> 8,0	> 6,5	> 5,0
≥ 2*	≥ 1*	> 6,5	> 5,0	> 4,0

Sekundärprävention oder Diabetes mellitus⁺ (Indikation zur medikamentösen Lipidtherapie)

Patienten mit (mmol/l)	Lipidkriterien		
	TC (mmol/l)	TC/HDL-C	LDL-C
• Koronarer Herzkrankheit (KHK) • Manifester Atherosklerose • Diabetes mellitus⁺	> 5,0	> 5,0	> 3,0

2 von 3 Lipidkriterien sollten in der Regel vom Vorliegen entsprechender Risikofaktoren für eine Indikationsstellung erfüllt sein. Mindestens 2–3 Lipidbestimmungen sind für einen Therapieentscheid und zur Festlegung der Ausgangssituation notwendig.

* Risikofaktoren: Familiäre Belastung mit KHK (d. h. KHK bei erstgradig verwandten Frauen < 65 Jahren oder Männern < 55 Jahren), Alter (vor allem Männer > 50 Jahre und Frauen > 60 Jahre), Rauchen, Hypertonie, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Hypertriglyzeridämie (> 1,0 mmol/l), Bewegungsmangel; Diabetes mellitus siehe Sekundärprävention

⁺ Primär- und Sekundärprävention

Myokardinfarkt vorhanden. Die Studien untersuchten unterschiedliche Populationen. In der Framingham-Studie waren vor allem Arbeiter eingeschlossen, in der PROCAM-Studie sowohl Arbeiter als auch Büroangestellte. Die Daten der Framingham-Studie stammen aus dem Jahre 1970, als die Inzidenzraten für koronare Ereignisse höher waren als heute, während die PROCAM-Studie immer noch läuft. In der PROCAM-Studie wurden nur harte Endpunkte (tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkt und plötzlicher Herztod) verwendet, während in der Framingham-Studie auch der weiche Endpunkt Angina pectoris eingeschlossen wurde. Andererseits hat die Framingham-Studie den Vorteil, daß auch Frauen und Personen bis zum Alter von 80 Jahren eingeschlossen sind, während die Anzahl der Frauen in der PROCAM-Studie (noch) gering ist und das Alter nur eine Zeitspanne bis 65 umfaßt. Die Empfehlungen zur Behandlung gehen allgemein dahin, daß ein hohes globales Risiko, d. h. ein berechnetes 10-Jahres-Risiko größer als 20 %, behandelt werden soll. Daneben gehören Patienten mit bereits bestehender koronarer Herzkrankheit oder mit anderen klinischen Formen der Atherosklerose, wie periphere Verschlußkrankheit, Karotisstenose (mehr als 50%iger Verschluß der Karotis), ischämischer Schlaganfall und abdominelles Aortenaneurysma, sowie Patienten mit Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom zu den Hochrisikopatienten, die einer intensiven Behandlung bedürfen. Die Risikobeurteilung anhand des PROCAM-Scores [6] und des Framingham-Scores [5] sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Alle Behandlungsziele für die Lipide hängen vom vorhandenen Risiko des Patienten ab. Sie sind von verschiedenen Konsensusgremien unterschiedlich definiert. Bei Hochrisikopatienten werden derzeit die in Tabelle 6 [7] wiedergegebenen Werte von den meisten Expertengremien empfohlen.

Wegen des damit verbundenen hohen Risikos verdient das metabolische Syndrom in diesem Zusammenhang spezielle Beachtung. Es beinhaltet die folgenden Risikofaktoren:

- Atherogene Dyslipidämie
  - Erhöhte Triglyzeride
  - Small dense LDL
  - Tiefes HDL

Tabelle 4: Risikobeurteilung nach dem PROCAM-Score

	Anzahl Punkte für jeden Risikofaktor	Absolutes 10-Jahres-Risiko eines akuten Koronarereignisses für jeden Score nach PROCAM	
Alter		**Total Score**	**10-Jahres-Risiko (%)**
35–39	0	≤ 20	≤ 1,0
40–44	6	21	1,1
45–49	11	22	1,2
50–54	16	23	1,3
55–59	21	24	1,4
60–65	26	25	1,6
LDL-Cholesterin		26	1,7
mg/dl (mmol/l)		27	1,8
< 100 (< 2,59)	0	28	1,9
100–129 (2,59–3,36)	5	29	2,3
130–159 (3,37–4,13)	10	30	2,4
160–189 (4,14–4,91)	14	31	2,8
≥ 190 (≥ 4,92)	20	32	2,9
HDL-Cholesterin		33	3,3
mg/dl (mmol/l)		34	3,5
< 35 (< 0,91)	11	35	4,0
35–44 (0,91–1,16)	8	36	4,2
45–54 (1,17–1,41)	5	37	4,8
≥ 55 (≥ 1,42)	0	38	5,1
Triglyzeride		39	5,7
mg/dl (mmol/l)		40	6,1
< 100 (< 1,14)	0	41	7,0
100–149 (1,14–1,70)	2	42	7,4
150–199 (1,71–2,27)	3	43	8,0
≥ 200 (≥ 2,28)	4	44	8,8
Zigarettenrauchen während der letzten 12 Monate		45	10,2
Ja	8	46	10,5
Nein	0	47	10,7
Diabetes mellitus		48	12,8
Ja	6	49	13,2
Nein	0	50	15,5
Myokardinfarkt		51	16,8
Ja	4	52	17,5
Nein	0	53	19,6
Systolischer Blutdruck (mmHg)		54	21,7
< 120	0	55	22,2
120–129	2	56	23,8
130–139	3	57	25,1
140–159	5	58	28,0
≥ 160	8	59	29,4
		≥ 60	≥ 30,0

Tabelle 5: Risikobeurteilung nach dem Framingham-Punkte-Score für Frauen

	Anzahl Punkte für jeden Risikofaktor
Alter	
20–34	–7
35–39	–3
40–44	0
45–49	3
50–54	6
55–59	8
60–64	10
65–69	12
70–74	14
75–79	16
HDL-Cholesterin	
mg/dl (mmol/l)	
≥ 60 (≥ 1,55)	–1
50–59 (1,30–1,54)	0
40–49 (1,04–1,29)	1
< 40 (< 1,04)	2

	Anzahl Punkte für jeden Risikofaktor	
Raucherstaus		
Alter	**Nichtraucher**	**Raucher**
20–39	0	9
40–49	0	7
50–59	0	4
60–69	0	2
70–79	0	1
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
	Unbehandelt	**Behandelt**
< 120	0	0
120–129	1	3
130–139	2	4
140–159	3	5
≥ 160	4	6

		Anzahl Punkte für jeden Risikofaktor				
Total-Cholesterin	**Alter**	20–39	40–49	50–59	60–69	70–79
mg/dl	**(mmol/l)**					
< 160	(< 4,14)	0	0	0	0	0
160–199	(4,14–5,17)	4	3	2	1	1
200–239	(5,18–6,21)	8	6	4	2	1
240–279	(6,22–7,24)	11	8	5	3	2
≥ 280	(≥ 7,25)	13	10	7	4	2

Absolutes 10-Jahres-Risiko bei Frauen für jeden Score nach Framingham

Total Score	10-Jahres-Risiko (%)	Total Score	10-Jahres-Risiko (%)
< 9	<1	19	8
9–12	1	20	11
13–14	2	21	14
15	3	22	17
16	4	23	22
17	5	24	27
18	6	25	≥ 30

Tabelle 6: Zielwerte für die Lipidbehandlung [7]

- Hochrisikopatienten (10-Jahres-Risiko für KHK > 20 %): LDL-Cholesterin < 2,6 mmol/l
- Mehrere Risikofaktoren (> 2): LDL-Cholesterin < 3,4 mmol/l
- 0–1 Risikofaktor: LDL-Cholesterin < 4,1 mmol/l

- Erhöhter Blutdruck
- Insulinresistenz + erhöhte Glukose
- Proinflammatorischer Zustand (hs CRP ↑)
- Prothrombotischer Zustand

Die Kriterien für die klinische Diagnose des metabolischen Syndroms sind [7]:
- Erhöhter Bauchumfang (♂ ≥ 102 cm, ♀ ≥ 88 cm)
- Erhöhte Triglyzeride ≥ 1,7 mmol/l
- Erniedrigtes HDL-Cholesterin (♂ < 1,0 mmol/l, ♀ < 1,3 mmol/l)
- Erhöhter Blutdruck ≥ 130 mmHg (≥ 85 mmHg)
- Erhöhte Glukose ≥ 6,0 mmol/l

Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

Erste therapeutische Maßnahme bei erhöhten Lipidwerten sollten stets eine diätetische Umstellung und Änderung der Lebensgewohnheiten sein. Die allgemein erhöhten Plasma-Cholesterinspiegel in Ländern mit hoher Herzinfarktrate im Vergleich zu Ländern mit einer niedrigen sind überwiegend ein Ernährungsproblem. Cholesterin spielt dabei eine gewisse Rolle. Allerdings wird eine geringere Aufnahme durch die endogene Synthese weitgehend ausgeglichen. Der Effekt einer Reduktion des Nahrungscholesterins ist deshalb beschränkt. Vielmehr muß vor allem die Synthese von Cholesterin in der Leber gehemmt und damit die LDL-Rezeptoren aktiviert werden, wodurch die cholesterinreichen Lipoproteine dem Plasma entzogen werden. Gesättigte Fette erhöhten die Cholesterinsynthese und beeinträchtigen die Aktivität der LDL-Rezeptoren, während ungesättigte Fette die Cholesterinsynthese vermindern und die LDL-Rezeptoren aktivieren. Um die Triglyzeride zu senken, muß oft der Alkoholgenuß reduziert werden. Kleine Mengen, regelmäßig genossen, können zwar die HDL-Konzentration steigern, dies kann aber auch mit vermehrter körperlicher Bewegung erreicht werden. Falls die für die entsprechende Risikosituation angemessenen Zielwerte nicht erreicht werden, sollte eine medikamentöse Therapie erwogen werden. Dies ist vor allem bei hohem Risiko und daher strengeren Zielwerten der Fall sowie bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit, wo es praktisch die Regel ist. Eine Übersicht über lipidregulierende Medikamente ist in Tabelle 7 wiedergegeben.

Tabelle 7: Lipidregulierende Medikamente

Substanzgruppe	Mechanismen	Hauptsächliche Wirkungen	Wesentliche Nebenwirkungen
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	Cholesterinsynthese ↓ LDL-Rezeptor ↑	LDL-Cholesterin ↓	Myositis
Gallensäuren-bindende Ionenaustauscher	Absorption von Gallensäure, konsekutiv Cholesterinabbau ↑, LDL-Rezeptor ↑	LDL-Cholesterin ↓	Obstipation
Fibrate	Intraplasmatische Lipolyse ↑, VLDL-Synthese ↓	Triglyzeride ↓, HDL-Cholesterin ↑	Myositis (Gallensteine)
Nikotinsäure-derivate	VLDL-Synthese ↓	Triglyzeride ↓, LDL-Cholesterin ↓, HDL-Cholesterin ↑	Flush, Magen-beschwerden
Ezetimib	Inhibition der Cholesterinabsorption	LDL-Cholesterin ↓	?

Die Anwendung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) in der Pharmakotherapie der Hypercholesterinämie ist heute unbestritten und hat den Fettstoffwechsel in den Brennpunkt der Atheroskleroseforschung gerückt. Die Resultate aus den hauptsächlich prospektiven Interventionsstudien [8–15] sind in Tabelle 8 wiedergegeben. Die Studien zeigen übereinstimmend, daß die Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität senkt. Dies gilt sowohl für Patienten mit bereits bestehender koronarer Herzkrankheit (Sekundärprävention) als auch für Personen mit erhöhtem Risiko (Primärprävention). Es hat sich ferner gezeigt, daß der Nutzen dieser Intervention unabhängig von Geschlecht, Alter und LDL-Ausgangswert ist, sondern allein vom Basisrisiko abhängt.

Tabelle 8: Endpunktstudien mit Statinen

	AFCAPS/ TexCAPS	WOSCOPS	HPS	CARE	LIPID	GREACE	PROSPER	4S
Verumgruppe	L	P	S	P	P	A	P	S
Placebogruppe	D	D	D	D	D	uc	D	D
Einschlußkriterien	HDL (tief)	HC	KHK, HT, DM	MI	IAP, MI	KHK	KHK, HT, DM, R	KHK
N	6.605	6.595	20.536	4.159	9.014	1.600	5.804	4.444
Dauer (Jahre)	5,2	4,9	5	5	6,5	3	3,2	5,4
Schwerwiegende koronare Ereignisse								
Placebo	5,5	7,8	12,0	14,1	18,0	18,7	19,1	28,0
Verum	3,4	5,6	8,0	11,1	10,7	8,5	15,8	18,0
Risikoreduktion								
Relativ (%)	–36,7	–29,5	–26,0	–21,0	–22,8	–55,0	–17,3	–30,6
Absolut (%)	–2,2	–2,2	–3,2	–3,0	–7,3	–10,2	–3,3	–10,0
Zu behandelnde Personen, um ein Ereignis in 5 Jahren zu verhindern	46	46	32	34	14	10	30	10

AFCAPS/TexCAPS = AIRFORCE/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention [8]; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study [12]; HPS = Heart Protection Study [13]; CARE = Cholesterol and Recurrent Events [11]; LIPID = Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease [10]; GREACE = The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation [14]; PROSPER = Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease [15]; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study [9]
A = Atorvastatin, L = Lovastatin, P = Pravastatin, S = Simvastatin, D = Diät, HC = Hypercholesterinämie, HT = Hypertonie, DM = Diabetes mellitus, R = Raucher, IAP = instabile Angina pectoris, uc = usual care

Statine haben sich auch als sichere Medikamente entpuppt. Bei der Monotherapie ist die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen äußerst gering, allerdings können gelegentlich Komplikationen bei der Kombination mehrerer Medikamente auftreten, weshalb hier vermehrte Vorsicht am Platze ist.

Während die Behandlung der reinen oder vorwiegenden Hypercholesterinämie relativ unproblematisch ist, sind Hypertriglyzeridämi-

en und tiefe HDL-Cholesterinwerte oft schwieriger unter Kontrolle zu bringen. Hohe Triglyzeride und tiefe HDL-Werte sind überwiegend Zeichen eines metabolischen Syndroms und gehen mit erhöhtem Körpergewicht (stammbetont), Insulinresistenz und Hypertonie einher. Neben der Behandlung der übrigen Risikofaktoren ist auch hier das LDL-Cholesterin (insbesondere wegen der Präsenz von small dense LDL) und seine Behandlung durch Statine eine wichtige therapeutische Option. Daneben haben sich aber auch Fibrate bei tiefen HDL-Werten und erhöhten Triglyzeriden als wirksam erwiesen [17, 18]. Die Frage, ob Statin oder Fibrat, wird sich neben anderem nach der Höhe der Triglyzeride richten. Hohe LDL-Werte sprechen eher für eine Statintherapie, während Fibrate eher bei hohen Triglyzeriden, mäßiger LDL-Erhöhung und tiefem HDL vorzuziehen sind. Nikotinsäurederivate haben ein günstiges Wirkprofil, kommen aber wegen der häufig vorkommenden Nebenwirkungen kaum mehr zur Anwendung.

Ein neues Wirkprinzip ist mit dem Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib eingeführt worden [19]. Ezetimib hemmt selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin am Bürstensaum des Dünndarms, wodurch weniger Cholesterin aus dem Darm aufgenommen und zur Leber geführt wird. Als Monotherapie senkt Ezetimib LDL-Cholesterin um 17 %, was kaum Anlaß zu seiner Verwendung geben wird. Die Kombination von Ezetimib mit Statinen erlaubt indessen wegen des elualen Mechanismus (Resorption und Synthese-Inhibition in der Leber) eine äußerst nachhaltige Senkung [20, 21]. Diese Kombination muß allerdings erst in Studien mit harten Endpunkten erprobt werden. Sie dürfte insbesondere bei Patienten, die hohe Statindosierungen schlecht vertragen, Anwendung finden.

Literatur

1. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultra centrifuge. Clin Chem 1972; 18: 449–502.
2. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. JACC 2001; 37: 434–9.
3. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, von Eckardstein A. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. Circulation 1999; 100: 743–8.
4. Battegay E, Bertel O, Darioli R, Gutzwiller F, Keller U, Nigg C, Noseda G, Mordasini R, Riesen WF. Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. Schweiz Ärztezeitung 2000; 81: 2139–43.
5. Wilson PWF, D'Agostini RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837–47.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. 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.
7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). J Am Med Assoc 2001; 285: 2486–97.
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. J Am Med Assoc 1998; 279: 1615–22.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.
10. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349–57.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events trial investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1001–9.
12. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301–7.
13. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.
14. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demitriadis DS, Kontopoulos AG. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002; 18: 220–8.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MG, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623–30.
16. März W, Winkelmann B. Der Lipid-Report. DGFF (Lipid-Liga) e.V., München 2002; 11: 5–18.
17. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237–45.
18. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LF, Rubins HB; VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: A randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2001; 285: 1585–91.
19. Leitersdorf E. Selective cholesterol absorption inhibition: A novel strategy in lipid-lowering management. Int J Clin Pract 2002; 56: 116–9.
20. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in 668 patients with primary hypercholesterolemia. JACC 2002; 40: 2125–34.
21. Gagne C, Bays HE, Weiss SR. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Amer J Cardiol 2002; 90: 1084–91.

Prof. Dr. phil. nat. Dr. h.c. Walter F. Riesen



Studium der Naturwissenschaften an der Universität Bern, 1969–1974 Post doc am Institut für Tumorforschung der Universität Bern, 1974–1976 Fellow am Basel Institute for Immunology, 1977 Habilitation für das Fach Immunchemie – Wahl zum Leiter der Zentrallaboratorien der Bernischen Stadtspitäler. Seit 1983 a.o. Professor für Immunologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Bern und Leiter des Lipidlaboratoriums der Universität Bern, seit 1988 Professeur Associé für klinische Chemie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Neuchâtel, seit 1990 Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Hämatologie am Kantonsspital St. Gallen, seit 2001 Ernennung zum Dr. h.c. an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.
Aktivitäten in wissenschaftlichen Gesellschaften: Ehrenmitglied der Äquatorianischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie, Ehrenmitglied der Schweiz. Gesellschaft für Allergologie und Immunologie, Korrespondierendes Mitglied der Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Korrespondierendes Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Labormedizin, Korrespondierendes Mitglied der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Chemie, Gründungsmitglied der Arbeitsgruppe für Lipide und Atherosklerose, Mitglied des Exekutivkomitees der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, Mitglied des Exekutivkomitees der International Atherosclerosis Society, Past President der Schweiz. Gesellschaft für Allergologie und Immunologie, Past President der Schweiz. Gesellschaft für Klinische Chemie, Past President der Schweiz. Union für Laboratoriumsmedizin.
Publikationen: Mehr als 300 Publikationen auf dem Gebiet der klinischen Chemie und der Immunologie.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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**