

Fettstoffwechselstörungen: Möglichkeiten und Grenzen von Lipidsenkern

Bei Ihrem Patienten fallen im Routinelabor erhöhte Cholesterinwerte auf, und/oder er hat ein erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt beziehungsweise Schlaganfall zu erleiden. Ist er nun ein Kandidat für eine Behandlung mit einem Lipidsenker? Wie unterscheiden sich die einzelnen Medikamentenklassen voneinander, was leisten sie, und welche Nebenwirkungen sind zu beachten? Der folgende Beitrag soll einen Überblick über Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen geben.

ROSINA RIEL, IGOR ALEXANDER HARSCH

Häufig wird man sich in der täglichen Praxis damit auseinandersetzen müssen, dass bei einem Patienten eine Serumlipid-erhöhung besteht, ohne dass ein allzu auffälliges kardiovaskuläres Risikoprofil vorliegt. Ist nun tatsächlich eine (lebenslange) lipidsenkende Therapie erforderlich? Hilfreich zur Beantwortung dieser Frage ist die Berechnung des kardiovaskulären Risikos mithilfe des PROCAM- oder Framingham-Scores (www.chd-taskforce.com). Anhand einer Skala wird das Zehn-Jahres-Risiko für ein kardiales Ereignis berechnet (6, 7). Der Vorteil des PROCAM-Scores für unsere Breiten ist, dass die Erstellung auf einem homogenen (europäischen) Patientengut fusst. Der Framingham-Score dagegen kann damit punkten, dass er auf der Basis einer deutlich grösseren Patientenzahl erstellt wurde. Ein Nachteil des PROCAM-Scores ist auch, dass er primär zur Anwendung bei Männern entwickelt wurde.

In den Score werden zusätzlich zum LDL-Cholesterin-Wert folgende Parameter einbezogen: Alter, positive Familienanamnese, Diabetes mellitus, Nüchternblutglukosewert, systolischer Blutdruckwert, antihypertensive Therapie, HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Nikotinabusus.

In der INTERHEART-Studie (8) konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt besser voraussagen lässt als ein einzelner Risikoparameter. Bereits in der Framingham-Studie wurde gezeigt, dass eine indirekte Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und KHK-Risiko besteht. Weitere Studien unterstützen diese Daten.

Therapieziele

Bei vorhandener Koronarkrankheit (Sekundärprävention) ist das Therapieziel ein LDL-Cholesterin-Wert unter 100 mg/dl, hierin besteht Einigkeit in allen vorliegenden Leitlinien. Dieses Ziel ist mit Ernährung und Bewegung in der Regel nicht zu erreichen, es besteht die Indikation zur ergänzenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie. Der Nutzen einer Cholesterinsenkung bei koronarer Herzkrankheit konnte in mehreren Sekundärpräventionsstudien erbracht werden (9–12). Grundsätzlich gilt: Je höher die Anzahl vorliegender Risikofaktoren beziehungsweise je höher der Ausgangs-LDL-Cholesterin-Wert, umso höher ist der Benefit einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie.

Lipidsenkende Therapie mit Statinen

Statine, auch HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder CSE-Hemmer genannt, senken atherogene Lipoproteine und mindern

Merksätze

- Je höher der Ausgangs-LDL-Cholesterin-Wert ist, umso grösser ist der Benefit einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie.
- Die Therapie mit Statinen senkt in der Primär- und Sekundärprävention das Morbiditäts- und das Mortalitätsrisiko.
- Bei Typ-2-Diabetikern wird ein LDL-Zielwert von 70 bis 77 mg/dl angestrebt.
- Fibrate werden derzeit bei Typ-2-Diabetikern nicht primär bei Dyslipidämie empfohlen. Sie können sich aber unter anderem günstig auf eine Retinopathie auswirken.

© Riel/Harsch



Abbildung 1: Ein solcher Arcus lipoides senilis ist im Alter ohne Krankheitswert. Bei jungen Menschen dagegen (Arcus lipoides juvenilis) ist er als Alarmsignal zu werten im Sinne einer Hyperlipidämie.



Abbildung 2: Xanthelasma, wie hier bei einer 56-jährigen Patientin in typischer Lokalisation unterhalb der Augen, können Ausdruck einer Fettstoffwechselstörung sein.

das Plaquivolumen der Gefäße. Sie hemmen die HMG-CoA-Reduktase-abhängige hepatische Cholesterinbiosynthese (2). Zudem steigt die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Leberoberfläche an, so wird mehr LDL-Cholesterin aus dem Plasma in die Leber aufgenommen. Der LDL-Cholesterin-Wert sinkt unter Statinen um 20 bis 60 Prozent. Die Statine erhöhen zudem das HDL-Cholesterin durchschnittlich um 4 bis 8 Prozent und senken die Triglyzeride um bis zu 30 Prozent. Derzeit sind verschiedene Wirkstoffe auf dem Markt, wie Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin.

Die «Rule of Six»

Mit jeder Verdopplung der Statindosis wird eine weitere Senkung des LDL um 6 Prozent erreicht (1).

Die meisten Statine zeigen die höchste Effektivität, wenn sie in den Abendstunden eingenommen werden, bei Atorvastatin fand sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen morgendlicher oder abendlicher Einnahme. Das nur mehr selten eingesetzte Lovastatin sollte zusammen mit der Nahrung eingenommen werden, da hierdurch die Resorption erhöht wird.

Die derzeit verfügbaren Substanzen unterscheiden sich teilweise in ihrer Effektivität, bezüglich möglicher Nebenwirkungen und auch hinsichtlich möglicher Interaktionen mit anderen Medikamenten. Das vor Kurzem zugelassene Rosuvastatin wird als besonders wirksames Statin beschrieben. In einer Studie, die Rosuvastatin mit Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin verglich (3), zeigte Rosuvastatin den stärksten Effekt in der Senkung des LDL-Cholesterins. Bisher liegen noch keine Morbiditäts- oder Mortalitätsstudien vor, jedoch zeigte eine weitere Studie einen positiven Effekt auf die Intima-Media-Dicke (4). Eine Studie mit Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, LDL-Cholesterin-Wert unter 130 mg/dl und erhöhtem hsCRP wurde nach 1,9 Jahren aufgrund einer signifikanten Reduktion der primären Endpunkte im Vergleich zu Placebo abgebrochen (JUPITER-Studie) (5).

Es liegen viele Studien vor, die nachweisen, dass eine Statintherapie sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko senkt.

Statintherapie bei Diabetes mellitus

Typ-2-Diabetes ist in der Regel gekennzeichnet durch das Vorhandensein einer sogenannten Dyslipidämie mit erniedrigtem HDL-Cholesterin-Wert, erhöhten Triglyzeriden (> 150 mg/dl) und einem LDL-Cholesterin-Wert um 100 mg/dl. Somit liegt der LDL-Cholesterin-Wert bereits im Zielbereich einer Sekundärprävention. Dies zeigt, wie wichtig es ist, weitere Parameter wie das bei Diabetikern erhöhte kardiovaskuläre Risiko in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Da nur eine Statintherapiestudie vorliegt, die ausschliesslich Diabetiker erfasst, die CARD-Studie (17), gibt es keinen Risikoscore, der allein anhand einer Diabetikergruppe erhoben wurde. In allen anderen Statinstudien wurden die Daten der Diabetiker als Untergruppe erfasst (45) und ausgewertet, oder es wurden auch die Daten der Nichtdiabetiker als auf die Diabetiker übertragbar akzeptiert. Nachdem festgestellt worden war, dass Typ-2-Diabetiker ohne KHK in ihrem Morbiditätsrisiko Nichtdiabetikern mit Zustand nach Myokardinfarkt gleichzusetzen sind (15), wurde der LDL-Cholesterinziel-Wert in der Primärprävention für Diabetiker auf 100 mg/dl festgelegt. In den Leitlinien «Diabetes und Herz» der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) wird bei Diabetikern mit KHK, also in der Sekundärprävention, ein LDL-Cholesterin-Zielwert von 70(-77) mg/dl empfohlen, basierend auf den Ergebnissen der PROVE-IT- (18, 19) und TNT-Studie (20).

Mögliche Nebenwirkungen der Statine und notwendige Laborkontrollen

Statine sind im Allgemeinen gut verträglich. Als schwerwiegende mögliche Nebenwirkung ist eine toxische Myopathie in Form einer Rhabdomyolyse gefürchtet (Häufigkeit ca. 4 Fälle auf 100 000 über ein Jahr behandelte Patienten, meist bei Patienten mit Komedikation). Häufiger kommt es zu Myalgien, in der Regel mit CK-Erhöhung. Die Symptomatik kann Wochen bis Monate nach Beginn der Therapie anfangen, sie sistiert in der Regel in den folgenden Wochen nach Absetzen der Medi-

kation. Bei Auftreten von Muskelschmerzen muss das Statin sofort abgesetzt werden, der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass er in diesem Fall einen Arzt kontaktieren muss. Unter Fluvastatin ist nach bisheriger Literaturangabe innerhalb der Statine die geringste Nebenwirkungsrate zu erwarten. In der Schwangerschaft und Stillzeit sind Statine kontraindiziert. Ebenso dürfen Statine nicht gegeben werden bei persistierend erhöhten Leberwerten unbekannter Genese, aktiver Lebererkrankung, Cholestase oder bereits vorhandener Myopathie.

Als weitere mögliche Nebenwirkungen unter Statintherapie können Übelkeit, Sodbrennen, Meteorismus, Obstipation oder Diarrhö, Haarausfall, Gelenkschmerzen und Müdigkeit auftreten. In der oben genannten JUPITER-Studie wurden signifikant mehr Erstmanifestationen eines Diabetes mellitus unter Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo berichtet, hier wird nach Auswertung weiterer Daten noch ein Nachbericht erfolgen.

Laborkontrollen von CK, Leber- und Nierenwerten werden empfohlen zu Beginn, nach drei Monaten, bei Dosiserhöhung und natürlich bei Beschwerden.

Lipidsenkende Therapie mit Fibraten

Fibrate führen zu einer Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse aller Art um 25 Prozent, die Risikoreduktion kardialer Todesereignisse liegt zwischen 7,5 und 10 Prozent (2).

Als Hauptwirkung senken Fibrate die Triglyzeride um 20 bis 50 (-70) Prozent. Zudem senken sie LDL-Cholesterin um 20 Prozent und steigern HDL-Cholesterin um 10 bis 25 Prozent. Die Wirkweise der Fibrate wurde als ideale Therapie der diabetischen Dyslipidämie angesehen, deshalb wurde die Primärpräventionsstudie FIELD bei Typ-2-Diabetikern initiiert (23). Jedoch konnte in dieser Studie durch die Fibrattherapie die Rate nichttödlicher Myokardinfarkte beziehungsweise KHK-bedingter Todesfälle nicht signifikant gesenkt werden, die Fibrate werden deshalb derzeit nicht primär zur Therapie einer Dyslipidämie bei Typ-2-Diabetikern empfohlen. Allerdings muss bedacht werden, dass in der Placebogruppe signifikant mehr Patienten zusätzlich einen Lipidsenker, meist ein Statin, einnahmen. Dadurch wird letztlich die Aussagekraft vermindert. Zudem ergaben sich in weiteren Datenauswertungen der Studie anderweitige mögliche positive Effekte, etwa hinsichtlich einer Retinopathie.

Auch unter Fibrattherapie muss als mögliche Nebenwirkung eine Myopathie bedacht werden, ebenso wie Veränderungen der Leberwerte. Des Weiteren treten häufiger gastrointestinale Beschwerden auf.

Lipoprotein (a)

Nicht in die Scores zur Risikoabschätzung fließt ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikoindikator ein, das Lipoprotein (a). Lipoprotein (a) – Lp(a) – ist eine Untergruppe des Low-Density-Lipoproteins (LDL) und wirkt hemmend auf die Thrombolyse. Lp(a) ist ein genetisch determinierter Risikofaktor für atherosklerotische Ereignisse, der lebenslang im Wesentlichen gleiche Spiegel hat. Nur in der Menopause kommt es durch den Östro-

genmangel zu einem Anstieg von Lp(a). Lp(a) wird durch die oben genannten Therapien (Statine, Fibrate) praktisch nicht beeinflusst. Diskutiert wird derzeit noch eine Behandlung mit N-Acetylcystein beziehungsweise Nikotinsäure-Derivaten.

Effekte der Nikotinsäure

Positive Effekte sowohl auf das HDL-Cholesterin wie auch auf das Lp(a) erwartet man von der Nikotinsäure. Nikotinsäure (Niacin) ist ein Vitamin aus dem B-Komplex und hemmt unter anderem die Freisetzung der Fettsäuren aus dem Fettgewebe. In der lipidsenkenden Therapie senkt Nikotinsäure in einer Dosis von 500 bis 1000 mg pro Tag das LDL-Cholesterin, erhöht das HDL-Cholesterin und erniedrigt die Triglyzeride. Die Effektivität der Nikotinsäure in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Sekundärprävention wurde bereits in der CDP-Studie (24) von 1966 bis 1975 gesichert, die Gesamtmortalität wurde dabei um 11 Prozent gesenkt. Dieser Effekt liess sich allerdings erst neun Jahre nach Abschluss der Studie sichern. Als mögliche Gründe werden ein direkter Niacineffekt oder doch der Benefit des längeren Zeitraums unter cholesterinsenkender Therapie (10% Senkung des Gesamtcholesterins) diskutiert (25).

Neuere Studien mit relevanten Fallzahlen bergen in sich die Problematik, dass Niacin nur selten allein auf seine Effektivität getestet wurde, sondern oft in Kombination mit anderen Lipidsenkern (26).

Auch die bisher publizierte Literatur beim Einsatz von Niacin in der Therapie des erhöhten Lp(a) ist begrenzt. Carlson et al. berichteten über eine Reduktion des Lp(a) um 38 Prozent unter einer sechswöchigen Therapie mit 4 g Niacin (27). Neuere Studien mit dem Einsatz von 1 bis 3 g Niacin pro Tag in der retardierten Formulierung (Niaspan®) bei Patienten mit gemischter Hyperlipidämie und erhöhtem Lp(a) über 96 Wochen und über 2 Jahre zeigten ein Absinken von Lp(a) um bis zu 40 Prozent. Bei diesem Einsatz von Niacin in der Monotherapie wurde übrigens auch ein Absinken von LDL um 20 Prozent, der Triglyzeride um 30 Prozent und ein Anstieg des HDL um 28 Prozent berichtet (28). Allerdings wurden solche deutlichen Effekte längst nicht in allen Studien beobachtet.

Kasten: Tipps zur Flushbegrenzung unter Nikotinsäure

- Nikotinsäure zur Mahlzeit einnehmen.
- Im zeitlichen Umfeld der Medikamenteneinnahme Alkohol oder heiße Getränke meiden.
- Eine halbe Stunde vor Einnahme von Nikotinsäure Acetylsalicylsäure (70-250 mg) oder andere NSAR einnehmen (30).
- Retardierte Formulierung von Niacin (Niaspan®) als einmal tägliche Anwendung verwenden.
- Nikotinsäure abends einnehmen, um ggf. die Problematik schlicht zu «verschlafen».

Leider wird die Gabe von Nikotinsäure bisher durch ihre Nebenwirkungen begrenzt. Bei einer Zufuhr von über 500 mg pro Tag kommt es zum hautgefässerweiternden Effekt (Flush). Dies betrifft praktisch jeden Patienten und kann neben dem Wärmegefühl auch mit Tachykardien und Schwitzen einhergehen. Wenngleich diese Symptomatik im Sinne der Tachyphylaxie meist nur einige Wochen anhält und durch eine einschleichende Dosierung und andere Massnahmen (vgl. *Kasten*) vermindert oder sogar vermieden werden kann, bleibt die Compliance üblicherweise schlecht. Andere Ansätze zur Reduktion der Absorptionsraten, zum Beispiel Inositol-Niacinat, führen zwar kaum zu Flushs, sind aber auch hinsichtlich des lipidsenkenden Potenzials weniger effektiv.

Nicotinsäure und Laropiprant

Seit Kurzem steht das Kombinationspräparat Tredaptive®, eine Kombination aus Nikotinsäure und Laropiprant, für die Indikationen kombinierte Dyslipidämie und primäre Hypercholesterinämie zur Verfügung. Laropiprant ist ein DPI-Rezeptor-Antagonist, der in verschiedenen Tiermodellen und Untersuchungen am Menschen die Niacin-induzierte Gefässerweiterung verhinderte oder minimierte (31). Bei Zulassungsstudien wurde in der Kombinationsgruppe signifikant seltener eine Flushsymptomatik beobachtet, und zwar sowohl initial als auch im weiteren Verlauf der Behandlung (32).

Ausblick

Die mit ungefähr 20 bis 30 Prozent zu beziffernde Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter adäquater Statintherapie zeigt die Chancen, aber auch die Grenzen der bisheri-

gen lipidsenkenden Therapieoptionen auf. Genetisch determinierte atherogene Risikofaktoren wie Lp(a) werden durch eine solche Therapie nicht erreicht, auch das HDL-Cholesterin wird nicht nennenswert angehoben. Nikotinsäure beeinflusst HDL positiv und könnte auch durch den Angriff am Lp(a) zu einer zusätzlichen kardiovaskulären Risikosenkung beitragen. Leider konnte sie sich aufgrund des Nebenwirkungsprofils, vor allem der Flushproblematik, bisher nicht auf dem Markt durchsetzen. Die Datenlage ist ermutigend, es könnte also durchaus sein, dass mit der Markteinführung des den Patienten weniger durch Flushprobleme belastenden Kombinationspräparates die lipidsenkende Therapie weiter an Effektivität gewinnt. ■

*PD Dr. med. Igor Alexander Harsch
Medizinische Klinik I
Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinikum
Erlangen
D-91054 Erlangen*

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads

Interessenkonflikte: keine deklariert

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 6/2009.
Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.