

Lipidsenkertherapie heute

JÜRGEN R. SCHAEFER

Die Therapie von Lipidstoffwechselstörungen hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Ohne Frage gilt heute für das atherogene LDL-Cholesterin «the lower, the better». Hand in Hand mit diesen Empfehlungen, die sich auf grosse Interventionsstudien berufen können, kam es zu einer Verbesserung der medikamentösen Möglichkeiten. Hochpotente Statine sowie in neuester Zeit die Möglichkeit der Kombination von Statinen mit Ezetemibe als selektivem Cholesterinabsorptionshemmer ermöglichen bei Patienten mit Hypercholesterinämie eine ungeahnte LDL-Senkung.



Noch immer ist die KHK die häufigste Todesursache in der westlichen Welt.

Nach wie vor stellt die koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Todesursache der westlichen Industrienationen dar. Dabei wäre die KHK im Prinzip in vielen Fällen bereits aufgrund unseres heutigen Kenntnisstandes vermeidbar. Es ist bemerkenswert, dass die KHK erst in den Fünfziger- und Sechzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts zu der Seuche geworden ist, die wir heute kennen. Die Zunahme der koronaren Herzkrankung ging Hand in Hand mit den Lebensstil- und Ernährungsveränderungen in den westlichen Industrienationen und ist eng verknüpft mit abnehmender körperlicher Aktivität, vermehrtem Rauchen, fleischreicher Ernährung und Übergewicht. Der kardiovaskulären Prävention kommt beim Kampf gegen die koronare Herzkrankung eine entscheidende Rolle zu. Unser Wissen und Verständnis der kardiovaskulären Risikofaktoren und der zur

Atherosklerose führenden Prozesse hat in den letzten Jahren durch die enge Zusammenarbeit aller wissenschaftlichen Disziplinen ungeahnte Fortschritte erzielt. Das heute breit akzeptierte Risikofaktorenkonzept bezüglich der Hypercholesterinämie als Atheroskleroseauslöser beruhte ursprünglich auf der Tatsache, dass in atheromatösen Plaques Cholesterinkristalle nachweisbar waren. In der Folge wurden im Rahmen von grossen epidemiologischen Verlaufsbeobachtungen, wie Framingham, MRFIT, PROCAM, GRIPS und vielen anderen Studien, Daten erhoben, die auf erhöhtes Cholesterin als einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor hinwiesen. Epidemiologische Studien können jedoch nur zeigen, dass diese Faktoren mit dem Auftreten bestimmter Erkrankungen assoziiert sind – und umgekehrt deren Vermeidung einen gesundheitlichen Nutzen bringt. Die Erarbeitung

Lipidsenkertherapie heute

Abbildung: **Phänotypische Klassifikation nach Fredrickson**

Typ nach Fredrickson	vermehrte Lipidklasse	Phänotyp	Medikamente
Typ I	Chylomikronen	massive Triglyzerid-erhöhung	Fibrate, Nikotinsäure, Omega-3-FS, MCT-Fette
Typ II a	LDL	isolierte Cholesterin-erhöhung	Statine, evtl. in Kombination Ezetimibe
Typ II b	VLDL und LDL	Tgl und Chol erhöht	Statine, evtl. in Kombination Ezetimibe
Typ III	VLDL (= VLDL remnant)	Ratio: VLDL-Chol/ Tgl > 0,3	Statine, Fibrate
Typ IV	VLDL	isolierte Tgl-Erhöhung	Fibrate, Nikotinsäure
Typ V	Chylomikronen	massive Tgl-Erhöhung und VLDL	Fibrate, Nikotinsäure, Omega-3-FS, MCT-Fette

Tgl = Triglyzerid, Chol = Cholesterin, VLDL = Very Low Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein

der entsprechenden pathophysiologischen Konzepte gelang in den vergangenen Jahren dank der experimentellen sowie klinischen Grundlagenforschung, sodass wir heute ein recht umfassendes Bild über die Entstehung der Atherosklerose sowie der Präventionsmöglichkeiten haben. Einen, wenn nicht sogar den wichtigsten Baustein stellt dabei die Senkung erhöhter Blutfette bei der Prävention der koronaren Herzerkrankung dar.

Phänotypische Klassifikation nach Fredrickson

Nach wie vor hat die von D.S. Fredrickson eingeführte phänotypische Klassifikation der Lipidstoffwechselstörungen eine grosse praktische Bedeutung (*Abbildung*). Sie erleichtert unter anderem die Wahl der Erfolg versprechenden Therapeutika und ermöglicht eine Einschätzung der Stoffwechselbedingten Folgeschädigungen. So besteht bei Patienten mit einer Hyperchylomikronämie (HLP I und V) vor allem eine hohe Gefährdung, an einer akuten Pankreatitis zu erkranken, wohingegen bei den Patienten mit einer Hypercholesterinämie (HLP II) die koronare Herzerkrankung ganz im Vordergrund steht. Die enormen Fortschritte der letzten Jahre im Bereich der Grundlagenforschung lie-

fernten uns mehr und mehr Hinweise auf genetisch bedingte Störungen des Lipidstoffwechsels, sodass neben der Fredrickson'schen Einteilung eine genotypische Klassifizierung für viele Störungen möglich ist. So kennen wir eine Reihe monogenetischer Störungen des Cholesterinstoffwechsels, die alle zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins führen. Der Phänotyp II kann nach Fredrickson (Hypercholesterinämie) unter anderem aufgrund des genetischen Defektes bei einer familiären Hypercholesterinämie (FH), einem familiär defekten ApoB (FDB) oder – in seltenen Fällen – einer autosomal rezessiven Hypercholesterinämie (ARH) gefunden werden. Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) ist der LDL-Rezeptor defekt. FH ist die häufigste genetisch bedingte Ursache für eine Hypercholesterinämie und kommt im heterozygoten Zustand (nur ein defektes und ein gesundes Allel) bei etwa einem von 300 Personen vor und im homozygoten Zustand (Defekt beider Allele) bei einem in einer Million. Bei Personen mit einem heterozygoten Defekt ist das LDL-Cholesterin zwischen 200 und 300 mg/dl (5,16–7,74 mmol/l), und bei homozygoten Patienten ist das LDL weit über 600 mg/dl (15,48 mmol/l) erhöht. Xanthome, Xanthelasmen und Sehnenverdickungen können bei FH-Patienten vorkommen. Früh-

zeitige Atherosklerose tritt bei heterozygoten Patienten um das 40. Lebensjahr auf und bei den homozygoten Patienten bereits im Kindes- und Jugendalter. Wegen des schlechten Ansprechens auf eine alleinige medikamentöse Therapie ist bei homozygoten FH-Patienten in der Regel die LDL-Apherese erforderlich.

Lipidsenkende Medikamente heute

Im Folgenden werden die derzeit am besten dokumentierten lipidsenkenden Medikamente vorgestellt. Auf diätetische Massnahmen, die nach wie vor eine grosse Rolle bei der Therapie von Fettstoffwechselstörungen spielen, soll im Rahmen dieses Beitrages hier nicht eingegangen werden. Dies soll in keiner Weise den Stellenwert diätetischer Massnahmen in Frage stellen, zumal – vor allem auch bei erhöhten Chylomikronen und Triglyzeriden – eine entsprechende diätetische Behandlung ein ganz entscheidendes und nicht zu vernachlässigendes Therapieelement darstellt. Andererseits hat sich unser Vorgehen gerade im Bereich der diätetischen Führung von Patienten mit einer KHK in den letzten Jahren dramatisch geändert. Wurde bis vor kurzem noch empfohlen, vor der Einleitung einer Lipidsenkertherapie zunächst alle diätetischen Massnahmen auszuschöpfen, so wird heute unter Kenntnis der MIRACL-, PROVE IT- und A-to-Z-Studien dem Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom bereits frühzeitig ein Lipidsenker gegeben und parallel dazu eine Diätschulung durchgeführt.

Unterscheidung in Cholesterinabsorptionshemmer und Lipidsenker

Wir unterscheiden heute zwischen primär intestinal wirksamen Cholesterinabsorptionshemmern (gallensäurebindende Austauschharze und das spezifisch die Cholesterinaufnahme hemmende Ezetimibe) und primär hepatisch wirksamen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Nikotinsäure). Insbesondere die Statine haben die Be-

Lipidsenkertherapie heute

handlung der Hyperlipidämien in den letzten Jahren geradezu revolutioniert und in zahlreichen Interventionsstudien (4S, LIPID, CARE, HPS etc.) ihren besonderen Stellenwert bewiesen. Daneben wurde gerade in den letzten Monaten die Lipidsenkertherapie durch die Einführung von Ezetimibe enorm bereichert, da hierdurch sowohl eine bislang ungeahnte LDL-Senkung möglich geworden ist und auch ein völlig neuer Wirkmechanismus genutzt werden kann. Des Weiteren ist durch die geänderte Galenik der neuesten Nikotinsäurepräparate eine sehr gute Verträglichkeit bei einer Therapie mit Nikotinsäure möglich. Durch diese Medikamentengruppen wird eine differenzierte, multimodale Therapie in der modernen Lipidologie möglich.

Anionenaustauscherharze

Colestyramin und Colestipol binden im Dünndarm Gallensäuren und werden aufgrund ihrer Grösse nicht resorbiert. Die Fettverdauung und Fettresorption wird in der Regel nicht beeinträchtigt, sodass auch kein Malabsorptionssyndrom auftritt. Bei normaler Funktion des enterohepatischen Kreislaufs wird zur Erhaltung des Gleichgewichts nur eine geringe Menge an Cholesterin durch das Schlüsselenzym, die 7-Alpha-Hydroxylase, zu Gallensäure oxidiert. Bei Unterbrechung dieses Kreislaufs muss die Oxidation von Cholesterin zu Gallensäuren entsprechend gesteigert werden. Dadurch entsteht ein Defizit an Cholesterin in der Leber. Um dieses Defizit auszugleichen, treten die beiden regulierbaren Kompensationsmechanismen in Aktion: Die intrahepatische Cholesterinbiosynthese wird gesteigert, und die LDL-Rezeptorenaktivität wird erhöht. Der letztgenannte Mechanismus führt zu der beabsichtigten vermehrten Ausschöpfung, also Verminderung der aktuellen LDL-Spiegel im Plasma. Die Steigerung der intrahepatischen Cholesterinbiosynthese auf etwa das Doppelte war bis vor wenigen Jahren ein im Grunde ungewünschter, aber nicht vermeidbarer Nebeneffekt. Durch die Kombination mit HMG-CoA-Reduktasehemmern kann dieser Anstieg medikamentös jedoch abge-

fangen werden, sodass der Ausgleich des Defizits an Cholesterin in Hepatozyten hauptsächlich durch eine Steigerung der LDL-Rezeptoraktivität und damit einen nochmals gesteigerten Sog auf die LDL kompensiert wird. Aufgrund der eher schlechten Akzeptanz dieser Medikamentengruppe spielen Austauschharze derzeit nur eine untergeordnete Rolle für die Therapie erhöhter Cholesterinspiegel.

Ezetimibe

Ezetimibe ist ein selektiver Cholesterinabsorptionshemmer und ist seit 2002 verfügbar. Es wirkt im Darmlumen und hemmt dort die Aufnahme von Cholesterin sowohl aus der Nahrung als auch aus der enterohepatischen Zirkulation. Es greift sehr wahrscheinlich an einem Protein an, das als Niemann-Pick-C-1-like (NPC1L1)-Protein bezeichnet wird. Ezetimibe wird schnell resorbiert und unterläuft eine fast vollständige Glukuronidierung. Es wird hauptsächlich über die Fäzes (ca. 85%) ausgeschieden. Ezetimibe wird im Darmlumen konzentriert und ist nur gering systemisch nachweisbar. Die Halbwertszeit von Ezetimibe und seinen Metaboliten beträgt 22 Stunden, sodass die Einnahme unabhängig von der Tageszeit möglich ist. Die optimale Dosierung ist 10 mg pro Tag als Einmaldosis. Bis heute sind keine relevanten Wechselwirkungen mit der Nahrungsaufnahme bekannt. Darüber hinaus erfolgt keine Metabolisierung über das Zytochrom-P-450-Enzym. Die Verträglichkeit ist ungewöhnlich gut. Als Nebenwirkung ist auf einen gelegentlich zu sehenden Transaminasenanstieg zu achten. Es wird empfohlen, die Transaminasen ebenso wie die CK-Spiegel vor Einnahme von Ezetimibe und im Verlauf der Therapie zu kontrollieren. Ezetimibe ist ein idealer Kombinationspartner für alle verfügbaren Statine und sollte nach Möglichkeit stets in Kombination eingesetzt werden. Die Kombination der niedrigsten Dosis eines Statins mit Ezetimibe hat den gleichen Effekt wie die Höchstdosis des entsprechenden Statins alleine. Darüber hinaus kann aber auch unter der Höchstdosis, zum Beispiel 80 mg Atorvastatin, durch die Kombination mit Ezetimibe das LDL

um weitere 9 Prozent gesenkt werden. Bei einer Statinunverträglichkeit kann auch mit Ezetimibe als Monotherapie behandelt werden. Unter einer Ezetimibe-Monotherapie werden die LDL-Spiegel um etwa 10 bis 15 Prozent gesenkt. Neben der LDL-Senkung führt Ezetimibe auch zu einem HDL-Anstieg und einer Senkung der Triglyzeride. Aufgrund der guten Verträglichkeit und zuverlässigen Wirksamkeit wird Ezetimibe trotz derzeit noch ausstehender Endpunktdaten vermehrt verordnet.

Fibrate und Fibratderivate

Clofibrat und seine Derivate Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil sind die Lipidsenker mit der weltweit grössten Verbreitung unter den Fibraten. Durch eine Exzessmortalität und das vermehrte Auftreten von Gallengangkarzinomen sowie anderen gastrointestinalen Tumoren bei der WHO-Studie kam Clofibrat in Verruf, und die gesamte Fibratklasse wird in den USA seither nur unter grösster Zurückhaltung verordnet. Die bis heute vorliegenden Interventionsstudien mit Fibraten geben auch keinen Anlass, diese Zurückhaltung aufzugeben. Interessanterweise ist der Wirkungsmechanismus der Fibrate erst seit wenigen Jahren bekannt. Fibrate interagieren mit spezifischen Transkriptionsfaktoren, dem so genannten Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor-Alpha (PPAR-Alpha). Hierdurch werden eine ganze Reihe von Schlüsselgenen geschaltet und eine Vielzahl von Stoffwechselschritten moduliert, die sowohl zu einer Senkung der Triglyzeridspiegel als auch zu einem Anstieg der HDL-Spiegel führen. Es kommt zu einer gesteigerten Lipoproteinlipase-Aktivität, zu einer Produktionssteigerung von ApoA-I und ApoA-II, zu einer Aktivierung der als HDL-Rezeptoren dienenden Adenosine-Triphosphate-Binding Cassette Transporter 1 (ABC 1) sowie SR-BI und einer (eher geringen) Hemmung der HMG-CoA-Reduktaseaktivität. Für die Praxis gilt unverändert: Die Fibrate vermindern die Gesamtplasmacholesterin-Konzentration nur gering, senken vornehmlich den Triglyzeridspiegel und führen zu einer HDL-Erhöhung. Bei den

Lipidsenkertherapie heute

neueren Fibraten konnte zudem ein Abfall des ebenfalls als kardiovaskulärer Risikofaktor diskutierten Fibrinogens nachgewiesen werden.

Insgesamt sind die Fibrate subjektiv recht gut verträglich. Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Anstieg der Transaminasen, CK-Erhöhung (aus der Skelettmuskulatur), Potenzstörungen, Cholelithiasis und Myositis sind selten. Fibrate verdrängen andere Substanzen, insbesondere Medikamente, aus ihrer Plasma-Eiweißbindung, weshalb bei Co-Medikation die Dosierungen überprüft werden müssen und eventuell eine Dosisreduktion vorgenommen werden muss. Durch die kompetitive Hemmung des Zytochroms P-450-3A4 wird auch der Statinabbau nachhaltig beeinflusst. Bedeutsam wurde diese unerwünschte Wirkung in neuester Zeit bei der Co-Medikation insbesondere von Gemfibrozil mit Cerivastatin. Bei dieser Kombination kam es zu einer Reihe schwer wiegender und zum Teil sogar tödlich verlaufender Rhabdomyolysen. In der Folge wurde dann Cerivastatin (nicht aber Gemfibrozil) vom Markt genommen. Insbesondere Gemfibrozil scheint eine Störung der für die renale Ausscheidung lipophiler Statine notwendigen Glukuronidierung zu bewirken und so zu unerwünschten Interaktionen zu führen. Klinische Studien zeigten unter der Einnahme von Gemfibrozil eine Vervielfachung (um den Faktor 1,9 bis 5,7!) der Statinspiegel im Blut, was unter Fenofibraten so nicht beschrieben wurde. Daher sollte heutzutage Fenofibrat bei einer Kombinationstherapie mit Statinen der Vorzug gegeben werden, und darüber hinaus sollten CYP3A4-unabhängige Statine, wie Pravastatin und Fluvastatin, als Kombinationspartner für die Fibrate bevorzugt werden. Von klinischer Relevanz ist hier weiterhin die Interaktion mit Marcumar, was einer intensiven Kontrolle bedarf (Antikoagulationsbedarf unter Fibrattherapie um zirka 30% geringer, daher Marcumar-Dosis reduzieren und Quick-Kontrollen intensivieren!).

Nikotinsäure und Derivate

Nikotinsäure wurde vor der Statin-Ära,

insbesondere in den USA, zur Cholesterinsenkung häufig eingesetzt. Es senkt erhöhte Triglyzeride besser als das Gesamtcholesterin. Die Wirkung auf die VLDL ist ausgeprägter als auf die LDL. Erst vor kurzem konnte der Wirkmechanismus für dieses Therapeutikum aufgeklärt werden, dessen lipidsenkende Eigenschaften bereits vor mehr als 40 Jahren beschrieben wurden. Wise et al. und Tunaru et al. konnten einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor für Nikotinsäure identifizieren. Dabei handelte es sich um eine bereits als PUMA-G (Protein upregulated in macrophages by interferon) sowie als HM74-Protein in Makrophagen vorbekannte Struktur. Nikotinsäure verhindert die Freisetzung von freien Fettsäuren im peripheren Fettgewebe und deren Aufnahme in der Leber. Dadurch wird primär die Produktion von Triglyzeriden und VLDL gedrosselt, und in der Folge wird die Bildung von LDL gesenkt. Durch die Nikotinsäure wird der HDL-Abbau verzögert, wodurch die HDL-Cholesterinwerte um bis zu 30 Prozent ansteigen. Dabei zeigt sich der HDL-steigernde Effekt bei niedrigen Nikotinsäure-Dosen (um 1 g), wohingegen für eine LDL-Senkung vergleichsweise hohe Dosen (um 3 g) erforderlich sind. Unter hohen Dosen wurde auch eine Senkung des Lp(a)-Spiegels beschrieben. Bei den Nebenwirkungen sind zunächst die prostaglandinvermittelten Effekte zu nennen, wie Gesichtsrötung, Juckreiz und Flush (Nikotinsäure wurde ursprünglich als Gefäßdilator eingesetzt, daher auch Vorsicht bei Patienten unter Vasodilanzien!). Diese Nebenwirkungen treten bei retardierten Nikotinsäure-Präparaten deutlich weniger auf, sind bei langsam steigender Dosierung auch besser erträglich und nehmen bei regelmässiger Einnahme an Intensität ab. Die verzögert freisetzende Nikotinsäure (Niaspan) führt nur noch selten zu Flush-Episoden. Im Schnitt geben Patienten unter Niaspan nur 1,9 Flush-Episoden pro Monat an, im Vergleich zu 8,6 Episoden unter kristalliner (schnell freisetzender) Nikotinsäure. Nikotinsäure kann zu Übelkeit, Transaminasenerhöhungen, Erhöhung des Homocystein-Spiegels, einer Verminderung der Glukose-

toleranz und zur Hyperurikämie bis hin zum akuten Gichtanfall sowie in seltenen Fällen zum intrahepatischen Ikterus führen. Daher ist eine regelmässige Kontrolle der Leberwerte notwendig und wird die Bestimmung der Homocystein-Spiegel nach Erreichen der Zieldosis an Nikotinsäure empfohlen. Bei Patienten unter Vasodilanzien kann es zur Hypotension unter Nikotinsäure kommen sowie zur Zunahme von pektanginösen Beschwerden. Nikotinsäure kann mit allen anderen Lipidsenkern kombiniert werden, wobei sich aufgrund des Wirkspektrums insbesondere eine Kombination mit Statinen anbietet. Bisher spielte die Nikotinsäure aufgrund der geringen Akzeptanz bei den Patienten wegen der störenden Flush-Symptomatik kaum eine Rolle. Aufgrund der nunmehr jedoch deutlich verbesserten Galenik und Verträglichkeit der neuen Retardpräparate (Niaspan) dürfte sich dies in den kommenden Monaten ändern.

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine, CSE-Hemmer)

Diese Substanzklasse von Lipidsenkern ist die einzige Substanzgruppe, die in mehreren Studien sowohl einen günstigen Effekt bezüglich Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität im Rahmen von Primär- als auch Sekundär-Interventionsstudien zeigen konnte. Die Hemmung des Schlüsselenzyms der endogenen Cholesterinsynthese, nämlich der HMG-CoA-Reduktase, ist ein enorm effizienter Mechanismus zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte. Die cholesterinsenkende Wirkung der Muttersubstanz Compactin wurde 1976 entdeckt. Unser Kenntnisstand über die Wirkung an einem einzelnen, gut definierten, enzymatisch vermittelten Stoffwechselschritt unterscheidet diese Substanzen von den meisten anderen systemisch wirksamen Lipidsenkern. Die Auswirkungen dieser Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese sind weniger uniform: Bei der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie wurde nachgewiesen, dass die vor allen Dingen intrahepatische Cholesterinsynthesehemmung kompensatorisch zu einer verstärkten LDL-Rezeptoraktivität führt.

Lipidsenkertherapie heute

Die ersten therapeutischen Erfahrungen mit den HMG-CoA-Reduktasehemmern wurden bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie gewonnen, die derzeitige Indikation sind Hyperlipoproteinämien, die ausschliesslich oder überwiegend durch eine Vermehrung von LDL bedingt sind. Bei dieser Indikation werden die HMG-CoA-Reduktasehemmer von keiner anderen Substanzklasse in der Monotherapie erreicht. Mögliche Nebenwirkungen sind Transaminasenerhöhungen und uncharakteristische gastrointestinale Beschwerden, wie sie in gleicher Weise und ähnlicher Häufigkeit von Fibraten, Nikotinsäure und Anionenaustauschern bekannt sind. Die wichtigste, weil gefährlichste mögliche Nebenwirkung ist die Myopathie. Die Angaben über Muskelschmerzen und asymptomatische mässiggradige CK-Erhöhungen hierzu liegen im einstelligen Prozentbereich. Es zeigen sich jedoch auch schwere Verläufe mit histologisch nachweisbarem Muskelzellzerfall mit Gefahr einer Crush-Niere, was ein schweres und lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellt. Die Kombination von Cerivastatin (Lipobay) mit einem Fibrat (am häufigsten Gemfibrozil) sowie die hoch dosierte Therapie mit Cerivastatin führten zu einer überdurchschnittlich hohen Rate an Rhabdomyolysen, zum Teil mit Todesfolge, weswegen Cerivastatin vom Markt genommen wurde. In den USA waren 31 Cerivastatin-assoziierte Todesfälle berichtet worden, von denen 12 das Fibrat Gemfibrozil zusätzlich zum Cerivastatin erhielten, und ebenfalls 12 hatten Cerivastatin in der Höchstdosis (0,8 mg, nur in den USA verfügbar) eingenommen. In Anbetracht der jetzt überblickbaren Zahl an Patienten unter Dauertherapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern kann jedoch gesagt werden, dass eine Statintherapie ausgesprochen sicher ist und ernsthafte Nebenwirkungen recht selten auftreten (so selten, dass in England Simvastatin jetzt als «Over The Counter»-Drug zu beziehen ist). Myolysen sind wie gesagt sehr selten, wenn, dann sind sie häufig während einer Kombinationsbehandlung, entweder von HMG-CoA-Reduktasehemmern zusammen mit einem

Fibrat oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Cyclosporin A, aufgetreten. Aus diesem Grunde sind diese beiden Co-Medikationen in der Praxis nur unter engmaschiger Kontrolle und in schwerwiegenden Ausnahmefällen möglich. Gerade jedoch bei Patienten mit Nierenbeziehungsweise Herztransplantation ist eine aggressive Lipidsenkung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern von Bedeutung. Rosuvastatin wurde bisher in der Schweiz und in Deutschland noch nicht zugelassen. In anderen Ländern ist es bereits unter dem Namen Crestor in einer Dosierung von 5 bis 40 mg verfügbar. In der Kombination mit Cyclosporin sollte die Rosuvastatin-Dosis 5 mg und in der Kombination mit Gemfibrozil 10 mg nicht überschreiten.

Zusammenfassung

Die Therapie von Lipidstoffwechselstörungen hat sich in den letzten zehn Jahren grundlegend gewandelt, und wir können die Lipidologie in zwei Zeitalter einteilen: in die der «Prä-Statine»- und in die der «Statine-Ära». Seit Erscheinen der 4S-Studie im Jahre 1994 traten die Statine einen Siegeszug an, der in der modernen Medizin beispiellos sein dürfte. Die 4S-Studie zeigte erstmals, dass Simvastatin eine signifikante Senkung der Mortalität und Herzinfarktrate bei KHK-Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie erreichen kann. Diese Befunde wurden in der Folge durch nahezu alle grossen Statinstudien bestätigt, sodass die Statine aus der modernen Therapie von Lipidstoffwechselstörungen nicht mehr wegzudenken sind. Die Statine gehören zu den am meisten verordneten Medikamenten (und werden 5-mal mehr als Viagra® verordnet). In der Folge purzelten die anzustrebenden LDL-Grenzwerte, wie wir dies nur selten gesehen haben. Wurde in den Sechzigerjahren noch ein Cholesterinspiegel von 300 mg/dl (7,8 mmol/l) als normal betrachtet, in den Achtzigerjahren noch ein Cholesterinspiegel von 250 mg/dl (6,5 mmol/l), so wurde Ende der Neunzigerjahre ein Cholesterin von unter 190 mg/dl (4,94 mmol/l) angestrebt. Aufgrund zahlreicher Studien

wurde für KHK-Patienten (und KHK-Hochrisikopatienten wie Diabetiker) ein LDL-Zielwert von weniger als 100 mg/dl vorgegeben (2,6 mmol/l), und durch die neuesten Studien (PROVE-IT, A-to-Z) wird für Hochrisikopatienten ein LDL von unter 70 mg/dl (1,82 mmol/l) empfohlen. Ohne Frage gilt heute für das atherogene LDL-Cholesterin «The lower, the better». Hand in Hand mit diesen Empfehlungen, die sich auf grosse Interventionsstudien berufen können, kam es zu einer Verbesserung der medikamentösen Möglichkeiten. Hochpotente Statine sowie in neuster Zeit die Möglichkeit der Kombination von Statinen mit Ezetemibe als selektivem Cholesterinabsorptionshemmer ermögli-

In der Schweiz erhältliche lipidsenkende Medikamente:

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Simvastatin:	Adipur®, Simcora®, Simvasin®, Simvast, Simvastatin HelvePharm, Simvastatin Sandoz®, Simvastin-Mepha®, Zocor®
Pravastatin	Selipran®, Mevalotin®/-Forte
Atorvastatin	Sortis®
Fluvastatin	Lescol®

Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimibe:	Ezetrol®
------------	----------

Fibrate und Fibratderivate

Bezafibrat	Cedur® retard
Clofibrat	Clofibrat Tripharma®
Fenofibrat	Lipanthyl®
Gemfibrozil	Gevilon®
Etofibrat	Lipo-Merz®

Ionenaustauscher

Colestyramin	Quantalan®, Ipolcol®
Colestipol	Colestid®

Nikotinsäurederivat

Acipimox	Olbetam®
----------	----------

Nikotinsäure ist zurzeit in der Schweiz nicht erhältlich.

Lipidsenkertherapie heute

chen bei Patienten mit Hypercholesterinämie eine ungeahnte LDL-Senkung von über 60 Prozent. Werte, die früher nur durch eine extrakorporale LDL-Elimination mittels LDL-Apherese möglich waren. Bei Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten kann durch den Einsatz von Fibraten, Nikotinsäure, Omega-3-Fettsäuren und MCT-Fetten in aller Regel eine verlässliche Triglyceridabsenkung erreicht werden, wobei hier jedoch diätetische Massnahmen eine ganz besondere Bedeutung haben. Komplexer ist die Situation bei Fragen zur Primärprävention. So einfach die Therapieentscheidung bei Patienten mit einer manifesten Gefässerkrankung in aller Regel ist, so schwierig kann es im Einzelfall im Bereich der Primärprävention werden. Hier sind die derzeit zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren, wie zum Beispiel der PROCAM-Risk-Score-Rechner (Internet: www.chd-taskforce.com), eine grosse Hilfe. Unter Einbindung möglichst vieler Risikoparameter wird ein «Total Risk Score» gebildet, der eine Therapieentscheidung aufgrund der Datenlage unterstützen kann. Es bleibt zu hoffen, dass wir in den kommenden Jahren weitere Erfolge im Kampf gegen die Atherosklerose erzielen können. Denn eins ist klar, trotz aller Erfolge in den letzten Jahren: Die Schlacht gegen den Herzinfarkt ist noch lange nicht gewonnen! ●

Literatur:

1. DJ. Betteridge: *Lipids and Vascular Disease – Current Issues*; Martin Dunitz Verlag 2000.
2. A. Gaw: *Statins in General Practice: Pocketbook*; Martin Dunitz Verlag 2003.
3. www.americanheart.org (Homepage der American Heart Association).
4. www.chd-taskforce.de (Homepage der International Task Force mit Procam-Rechner).
5. www.dgk.org (Homepage der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie).
6. www.dgaf.de (Homepage der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung).
7. www.lipid-liga.de (Homepage der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF [= Lipid-Liga]).
8. P. Schwandt, WO. Richter, KG. Parhofer: *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen; 2. Ausgabe*, Schattauer Verlag 2001.
9. CE. Rackley: *Pathogenesis of atherosclerosis*; UpToDate, Rose, BD (Ed), Up-To-Date, Wellesley, MA, 2004 (online über Internet: www.utdol.com).
10. RS. Rosenson: *Mechanisms of benefit of lipid lowering in patients with coronary heart disease*; UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA 2004 (online über Internet: www.utdol.com).
11. RS. Rosenson: *Overview of treatment of hypercholesterolemia*; UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004 (online über Internet: www.utdol.com).

12. RS. Rosenson: *Lipoprotein classification metabolism and role in atherosclerosis*; UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004 (online über Internet: www.utdol.com).
13. E. Windler, M. Hanefeld, G. Klever-Deichert, G. Klose, K. Lauterbach, D. Teupser: *Therapie von Fettstoffwechselstörungen bei Risikopatienten*; UNI-MED Verlag 2002.
14. PWF. Wilson, BF Culleton: *Overview of the risk factors for cardiovascular disease*; UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004 (online über Internet: www.utdol.com).

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Jürgen R. Schaefer
Philipps-Universität Marburg
Innere Medizin – Kardiologie
D-35033 Marburg
E-Mail: schaefer5@staff.uni-marburg.de

Dieser Beitrag ist Prof. Dr. Hans Kaffarnik, einem der Pioniere der intensivierten Lipidsenkertherapie, zu dessen 75. Geburtstag gewidmet.

Nachdruck aus «The Medical Journal» 1/2005 mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.