

Wie tief darf es sein?

Ziel bleibt das LDL-Cholesterin

Die Zielwerte in der Lipidsenkung bei verschiedenen Patientengruppen und die Möglichkeiten, diesen Zielen mit Medikamenten in der Primär- und Sekundärprävention nahezukommen, waren Themen an den Medidays 2015 in Zürich.

Halid Bas

In Studien zum Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) korrelieren die Hazard Ratios (HR) eng mit steigenden Triglyzeriden und Non-HDL-(high-density-lipoprotein-)Cholesterin sowie invers mit dem HDL-Cholesterin. Nach Korrektur für weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren bleibt die Korrelation nur für tiefe HDL- und steigende

Non-HDL-Cholesterin-Spiegel signifikant erhalten (1). Generell korreliert das Schlaganfallrisiko mit den Lipidwerten viel weniger stark, und nach Adjustierung seien die HR nicht mehr signifikant verschieden, erläuterte Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein, Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich.

MERKSÄTZE

- ❖ Die Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen verbessert bei Patienten mit und ohne vorherige koronare Herzkrankheit (KHK) die kardiovaskuläre Prognose: je tiefer, desto besser.
- ❖ Europäische (und amerikanische) Guidelines empfehlen bei Hochrisikopatienten die Senkung des LDL-Cholesterins auf $< 100 \text{ mg/dl}$ ($< 2,6 \text{ mmol/l}$) und bei Patienten mit höchstem KHK-Risiko auf $< 70 \text{ mg/dl}$ ($< 1,8 \text{ mmol/l}$).
- ❖ Diese Ziele werden bei vielen Patienten mit den derzeit verfügbaren Therapien nicht erreicht.
- ❖ Statine senken in der Sekundärprävention die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität.
- ❖ In der Primärprävention bewirken Statine eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität, zeigen aber keine konsistenten Resultate in der Reduktion der Gesamtmortalität.
- ❖ Die Nebenwirkungen (statinassozierte muskuläre Symptome, SAMS) steigen mit der Statindosis an.
- ❖ Eine Alternative zur hoch dosierten Statintherapie stellt die Kombination Statin plus Ezetimib dar.
- ❖ Ein Statin plus ein Fibrat sollen nur bei atherogener Dyslipidämie (erhöhten Triglyzeriden und tiefem HDL-Cholesterin) eingesetzt werden.
- ❖ Mit den PCSK9-Inhibitoren wird ein neues Wirkprinzip verfügbar, das eine grosse Wirkung bei wenig Nebenwirkungen verspricht.

Ehrgeizige Ziele, harte Realität

Aus einer grossen Metaanalyse von 26 randomisierten klinischen Studien ist bekannt, dass eine Senkung des LDL-(low-density-lipoprotein-)Cholesterins durch Statine um 2 bis 3 mmol/l zu einer Reduktion der KHK-Inzidenz um 40 bis 50 Prozent führt (2). Die Senkung des LDL-Cholesterins führt sowohl bei Patienten mit als auch bei solchen ohne vorbestehende KHK zu einer besseren Prognose (3). Und eine Erkenntnis hat sich anhand der Datenlage zum LDL-Cholesterin durchgesetzt: «je tiefer, desto besser» (4).

Für eine gewisse, inzwischen wieder etwas abgeflaute Verwirrung haben die unterschiedlichen Empfehlungen zur Lipidsenkung diesseits und jenseits des Atlantiks gesorgt. Während die schweizerischen und europäischen Empfehlungen von AGLA respektive EAS/ESC in der Sekundärprävention bei bekannter Arteriosklerose einen Zielwert $< 1,8 \text{ mmol/l}$ ($< 70 \text{ mg/dl}$) vorgeben, raten die amerikanischen Guidelines zu einer Senkung des LDL-Cholesterins um mindestens die Hälfte mittels intensiv wirkender Statine (Atorvastatin [Sortis® oder Generika], Rosuvastatin [Crestor®]). Einen wichtigen Beitrag zur Bestätigung der Hypothese, dass der LDL-Cholesterin-Spiegel direkt für das kardiovaskuläre Risiko verantwortlich ist, haben die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie erbracht (5). Diese belegen, dass die durch Ezetimib (Ezetrol®) zusätzlich zu Simvastatin (Zocor®; Fixkombination mit Ezetimib: Inegy®) erzielbare LDL-Cholesterin-Senkung zu einer weiteren Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse führt. Dieser Effekt ist mit einer «number needed to treat» (NNT) von 50 allerdings nicht sehr ausgeprägt. Zur Abschätzung des globalen kardiovaskulären Risikos bei asymptomati-

schen Patienten haben die verschiedenen Fachgremien unterschiedliche Methoden entwickelt, wie Algorithmen, Scores oder Risikotafeln in Abhängigkeit von Lipidwerten und verschiedenen weiteren Risikofaktoren. Die Empfehlungen der AGLA basieren auf einem an die Schweiz angepassten PROCAM-Score und münden in vier Risikokategorien:

- ❖ Ein sehr hohes Risiko besteht bei bekannter KHK respektive Arteriosklerose, bei Typ-2-Diabetes mit Endorganschäden und Mikroalbuminurie sowie bei Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73m²).
- ❖ Ein hohes Risiko von mehr als 20 Prozent innert 10 Jahren liegt vor, wenn einzelne Risikofaktoren stark erhöht sind (z.B. LDL-Cholesterin > 4,9 mmol/l; Blutdruck [BD] > 160/ 100 mmHg).
- ❖ Ein intermediäres Risiko besteht bei einem Zehnjahresrisiko zwischen 10 und 20 Prozent.
- ❖ Ein niedriges Risiko liegt bei einem Zehnjahresrisiko unter 10 Prozent vor.

Kürzlich wurde die Anwendung der amerikanischen Lipidsenkungsempfehlungen anhand der Daten der Rotterdam-Kohorte auf eine europäische Population hochgerechnet (6). Dies ergab eine Therapieempfehlung für Statine bei 96,4 Prozent der über 55-jährigen Männer und bei 65,8 Prozent der Frauen. Bei Anwendung der europäischen ESC/EAS-Guideline wären hingegen nur 66,1 Prozent der Männer und 39,1 Prozent der Frauen Kandidaten für eine Statintherapie. Die europäischen und die US-amerikanischen Guidelines empfehlen übereinstimmend eine Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) bei Hochrisikopatienten und unter 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) bei Patienten mit höchstem Risiko. «Diese Ziele werden bei vielen Patienten mit den derzeitig verfügbaren Therapien nicht erreicht», machte von Eckardstein klar.

Auf die individuelle Risikokonstellation kommt es an

In der Primärprävention reduzierten Statine gemäss Cochrane-Analysen (7) die Gesamtmortalität sowie die Häufigkeit von tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen, daran erinnerte Prof. Dr. med. Edouard Battagay, Direktor Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich. «Die Primärprävention mit Statinen hat in 3 von 4 Metaanalysen eine relativ bescheidene Reduktion der Gesamtmortalität in der Grössenordnung von 10 Prozent ergeben. Der Nutzen einer Statinbehandlung hängt vom Basisrisiko ab – je höher dieses ist, desto grösser der Nutzen. Bei niedrigem kardiovaskulärem Risiko sind primär Modifikationen des Lebensstils angezeigt.»

Wie Zahlen aus Dänemark zeigen, haben die Verschreibungen von Statinen rasant zugenommen. Besonders interessant ist, dass nur 1 von 10 mit Statinen Behandelten keine weiteren Medikamente verschrieben bekommt. Die Lipidsenker sind somit in aller Regel Teil einer gegen weitere Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen gerichteten Polypharmazie.

Von einer Statintherapie profitieren Patienten in Abhängigkeit von LDL-Cholesterin-Spiegel, Alter und manifesten Komorbiditäten, und entsprechend diesen Faktoren soll die Intensität der Statintherapie gewählt oder angepasst werden (*Kasten*).

Kasten:

Wer profitiert von einer Statinbehandlung?

Patientengruppe	Intensität
Patienten mit klinischer Arteriosklerose oder kardiovaskulärer Erkrankung	Hoch intensive (< 75 Jahre), moderat intensive (> 75 Jahre) Statintherapie
Ausgeprägte LDL-Cholesterin-Erhöhung (≤ 190 mmol/l [≤ 4,91 mg/dl])	Hoch intensive Statintherapie
Patientenalter zwischen 40 und 75 Jahren, mit Diabetes und LDL-Cholesterin zwischen 1,8 und 4,9 mmol/l	Zumindest moderat intensive Statintherapie
Patientenalter zwischen 40 und 75 Jahren mit LDL-Cholesterin zwischen 1,8 und 4,9 mmol/l und Zehnjahresrisiko für klinische Arteriosklerose oder kardiovaskuläre Erkrankung ≤ 75 Prozent	Moderat intensive oder hoch intensive Statintherapie

[Nach [9]]

Und die Risiken und Nebenwirkungen der Statine?

Die Behandlung mit Statinen ist mit einem erhöhten Diabetesrisiko behaftet, wie etliche Studien und eine viel zitierte Metaanalyse belegen (10). Diese berechnete für das Diabetesrisiko eine «number needed to harm» (NNH) von 115, aber eine «number needed to treat» (NNT) von 39. «Einem Fall von neu aufgetretenem Diabetes unter Statintherapie stehen somit drei behandelte Patienten gegenüber, bei denen ein kardiovaskuläres Ereignis verhindert wurde», resümierte Battagay. Weitere Probleme der Statintherapie sind:

- ❖ Statinresistenz: Nichterreichen des angestrebten LDL-Cholesterin-Werts trotz Statintherapie
- ❖ Statinintoleranz: Unmöglichkeit, Statine überhaupt oder in der vollen Dosis zu vertragen, meist wegen Myopathie
- ❖ Statinpseudoresistenz: Nichtadhärenz ist wahrscheinlich im Alltag die häufigste Ursache für ein «Versagen» des Statins mit Nichterreichen des LDL-Cholesterin-Zielwerts.

Soeben hat ein Konsensuspanel der European Atherosclerosis Society eine Übersicht zu den statinassozierten muskulären Symptomen (SAMS) veröffentlicht (8). Von Myalgien sprechen die Experten, wenn der Spiegel der Kreatinkinase (CK) im Normbereich liegt. Geringe CK-Erhöhrungen bis zum Vierfachen der Normobergrenze können durch gesteigerte körperliche Betä-

tigung, aber auch durch Statine verursacht sein und auf ein erhöhtes Risiko für ernsthaftere Muskelprobleme hinweisen. Eine Zusatzabklärung ist die Prüfung der Schilddrüsenfunktion. In Statinstudien wurden bei wiederholten Messungen öfters leicht erhöhte CK-Werte gefunden, die klinische Bedeutung bleibt aber unklar. Definitionsgemäss liegt bei CK-Werten oberhalb des Zehnfachen der Normobergrenze eine Myositis oder Myopathie vor. In doppelblinden Studien wurde mit üblicherweise eingesetzten Statindosierungen eine Häufigkeit von 1:10 000 pro Jahr gesehen. Der Schmerz ist typischerweise generalisiert und proximal betont, manchmal auch verbunden mit Druckempfindlichkeit und Muskelschwäche. Bei CK-Werten über dem 40-Fachen der Normobergrenze spricht man von Rhabdomyolyse, wenn auch eine Niereninsuffizienz und/oder eine Myoglobinurie vorliegen.

Risikofaktoren für SAMS sind hohes Alter (Vorsicht ist geboten ab 75 Jahren), weibliches Geschlecht, sehr leichter Körperbau, asiatische Herkunft, ferner Begleiterkrankungen wie Infektionen, eingeschränkte Nierenfunktion, Hypothyreose (unbehandelt und behandelt) sowie Diabetes mellitus. «Man kann sich also fragen, ob das Statin während einer akuten Infektion, die antibiotisch behandelt wird, besser abzusetzen ist», kommentierte Battagay. Dasselbe gilt für metabolisch stark belastende Operationen. Patienten, die schon unter Fibraten Muskelschmer-

zen hatten, reagieren auch auf Statine ähnlich empfindlich und umgekehrt. Hoher Konsum von Grapefruit- oder Cranberrysaft hemmt die Elimination von Statinen und kann zu Muskelproblemen beitragen.

Wenn bei einem Patienten unter einem Statin Muskelsymptome auftreten, empfehlen die Experten bei normaler CK, das Statin abzusetzen, vier Wochen abzuwarten, bis die Symptome verschwunden sind, und dann dasselbe Statin erneut zu verabreichen. Treten die Symptome wieder auf, ist klar, dass der Patient dieses Statin definitiv nicht verträgt. Die Wahrscheinlichkeit, dass unter einem anderen Statin ebenfalls Symptome auftreten, beträgt 50 Prozent, der Versuch damit lohnt sich also. Mehr als drei verschiedene Statine auszuprobieren, ist nicht sinnvoll. Beim zweiten oder dritten Versuch mit einem anderen Statin empfiehlt es sich, den Therapiewechsel mit einem hochaktiven Statin in niedriger Dosierung (Atorvastatin oder Rosuvastatin) vorzunehmen. Wenn der Patient ein Statin in niedriger Dosierung verträgt, kann auch die zusätzliche Gabe von Ezetimib eine bessere Lipidsenkung bewirken.

Aus den diversen Statinstudien geht hervor, dass mit allen Wirkstoffen ein sehr grosses Restrisiko für klinische Herz-Kreislauf-Ereignisse zwischen 56 und 76 Prozent weiter besteht.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass sich Cholesterinsynthese und -absorption gegenseitig beeinflussen. Zirka 15 Prozent der Bevölkerung sind «high absorbers», und 2 Prozent sind extreme «high synthesizers». Ersterer sprechen nicht auf Statine an, bei Letzteren ist es umgekehrt. Ezetimib hingegen wirkt gut bei «high absorbers». «Bei sehr hohem Risiko, also bei bestehender KHK, ist ein Versuch mit Ezetimib sinnvoll, ebenso bei Patienten mit Muskelsymptomen, die ein Statin nur in niedriger Dosis vertragen, aber einer stärkeren LDL-Cholesterin-Senkung bedürfen», empfahl Battagay.

Eine neue Option für ausgewählte Patienten

Mit den PCSK9-(Proprotein-Converting-Subtilisin/Kexin-Typ 9-)Antikörpern ist ein völlig neuer Lipidsenkungsmechanismus entwickelt worden. Der LDL-Cholesterin-Rezeptor auf der Oberfläche der Leberzellen wird nor-

malerweise rund 100-mal rezykliert und wieder an die Zelloberfläche zurückgebracht. PCSK9 hemmt diesen Mechanismus und damit die Effektivität der LDL-Cholesterin-Elimination aus dem Blut. PCSK9-Hemmer verhindern den Abbau des LDL-Cholesterin-Rezeptors, womit er vermehrt rezykliert wird und an der Zelloberfläche erscheint.

Eine ganze Reihe von monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9 ist in Entwicklung, zwei unter ihnen (Alirocumab und Evolocumab) stehen auch in der Schweiz kurz vor der Markteinführung in den Markt. Es handelt sich um voll humanisierte Antikörper, die entweder alle 2 oder alle 4 Wochen gespritzt werden müssen. «Sie sind mit Sicherheit extrem teuer, was bedeutet, dass sie nur bei ausgewählten Patienten zum Einsatz kommen sollen. Mit diesen PCSK9-Hemmern ist eine äusserst potente LDL-Cholesterin-Senkung um über 70 Prozent möglich geworden. Ausserdem senken sie auch das Lipoprotein (a) um 20 bis 25 Prozent und erhöhen wahrscheinlich das HDL-Cholesterin», berichtete Battagay. «Die Nebenwirkungen liegen im Placebo-bereich, ausser bei 1 Prozent der Behandelten, die relativ schwere neurologische

Nebenwirkungen (Verwirrung, Amnesie, Gedächtnisstörung) zeigten» (11). In einer Metaanalyse von Studien mit PCSK9-Inhibitoren zeigte sich eine Senkung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität (12). Die Studien hatten eigentlich nicht diese Endpunkte, aber die Effekte waren so ausgeprägt, dass über relativ kurze Zeit eine Sterblichkeitsreduktion sichtbar wurde. Dies ist bemerkenswert, da sich mit den Statinen Mortalitätsreduktionen erst nach vielen Jahren nachweisen liessen. Offen blieben vorderhand die Langzeitwirkung und die Nebenwirkungen sowie die finanziellen Konsequenzen der neuen Therapieoption, schloss Battagay. ❖

Halid Bas

Quellen: Vorträge von Prof. Arnold von Eckardstein und Prof. Edouard Battagay an den Medidays 2015, 3. September 2015 in Zürich.

Literatur:

1. Emerging Risk Factors Collaboration: Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993–2000.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681.

3. LaRosa JC et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425–1435.
4. O'Keefe JH Jr et al.: Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(11): 2142–2146.
5. Cannon CP et al.: IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397.
6. Kavousi M et al.: Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA* 2014; 311(14): 1416–1423.
7. Taylor F et al.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004816.
8. Stroes ES et al.: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): 1012–1022.
9. Stone NJ et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *JACC* 2013; 63(25): 2889–2934.
10. Preiss D et al.: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24): 2556–2564.
11. Robinson JG et al.: ODYSSEY LONG TERM Investigators: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–1499.
12. Navarese EP et al.: Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163(1): 40–51.