

CVD-Risiko: Statine alleine ungenügend

Wer Patienten mit kardiovaskulären Risiken behandelt, muss immer auch die Triglyzeride sowie das «gute» Cholesterin (HDL-C) mitbehandeln, sofern die Werte nicht im Normbereich liegen. Andernfalls wird das Risiko der Patienten nur ungenügend gesenkt. Die Stiftung R3i will diesen Behandlungsimperativ mit Forschung und Aufklärung unterstützen.

Tiefe Plasmaspiegel von High-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) und erhöhte Triglyzeride gehen mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Dies trifft selbst für Patienten zu, die normale Low-density-lipoprotein-Cholesterin-(LDL-C-)Plasmaspiegel aufweisen. Die Belege dafür stammen aus der PROCAM-Studie (Prospective Cardiovascular Münster) und den REALIST-Umfragen (REsidual risk Lipids and Standard Therapies). Letztere wurden durch die R3i-Stiftung finanziert und durchgeführt. Die vorläufigen Daten wurden am diesjährigen ESC in Barcelona vorgestellt.

Aus früheren Studien, hauptsächlich bei Patienten, die mit Statinen behandelt wurden, ist bekannt, dass die LDL-C-Senkung auf die derzeit empfohlenen Zielwerte das relative Risiko von makrovaskulären Ereignissen nur um 23 Prozent senkt. «Das verbleibende vaskuläre Risiko, angetrieben durch die zunehmende Epidemie der Adipositas, des metabolischen Syndroms und des Typ-2-Diabetes, wird nicht adäquat behandelt», sagte Professor Frank Sacks von der Harvard Medical School, Boston/USA, der R3i-Vizepräsident. «Zwar ist das LDL-C korrekterweise ein wichtiges Behandlungsziel, die entsprechende Behandlung, auch bis zu den therapeutischen Grenzen, hat aber nicht zu einer Ausmerzung der kardiovaskulären Ereignisse geführt. Darum benötigen wir dringend neue therapeutische Strategien, um die übrigen modifizierbaren

Faktoren, wie beispielsweise die atherogene Dyslipidämie, zu behandeln.»

Ein neuer Blick auf Dyslipidämie und makrovaskuläre ...

Professor Gerd Assmann, Mitglied des internationalen Steuerungskomitees von R3i und Präsident der Assmann-Stiftung für Prävention, präsentierte eine neue Analyse von PROCAM bei 823 Männern, die einen Myokardinfarkt (MI) überlebt hatten. Diese Gruppe wurde mit einer Kontrollkohorte von Männern ohne MI verglichen. Ein tiefes HDL-C und/oder erhöhte Triglyzeride (TG) hatten nahezu zwei Drittel aller MI-Patienten. Nach Paarung aller Risikofaktoren war die Wahrscheinlichkeit für einen MI fünfmal erhöht bei Männern, die trotz eines LDL-C im Zielbereich ($\leq 2,6$ mmol/l [≤ 100 mg/dl]) ein tiefes HDL-C ($< 1,16$ mmol/l [< 45 mg/dl]) und erhöhte TG ($> 1,7$ mmol/l [> 150 mg/dl]) hatten.

Die initialen makrovaskulären Ergebnisse von REALIST wurden von Professor Frank Sacks präsentiert. Diese Fall-Kontroll-Studie umfasste 170 Patienten mit erreichten LDL-C-Zielwerten, die in Boston wegen einer koronaren Erkrankung (CHD) hospitalisiert wurden. Hohe TG und ein tiefes HDL-C waren starke Indikatoren für ein anhaltendes CHD-Risiko. Zudem waren hohe TG und ein tiefes HDL-C beide Risikofaktoren für Koronareignisse, selbst bei $LDL-C \leq 3,35$ mmol/l (≤ 130 mg/dl) oder gar $1,8$ mmol/l (≤ 70 mg/dl). TG und HDL-C schienen synergistisch zu wirken, indem die TG steigen, wenn HDL-C tief ist und umgekehrt. Im Vergleich zu den tiefsten TG und höchsten HDL-C erhöhten die höchsten TG und tiefsten HDL-C das Koronarrisiko um das Zehnfache.

... sowie mikrovaskuläre Risiken

REALIST evaluiert auch das Risiko von mikrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, welche die LDL-C-Zielwerte erreichen. Die ersten Daten wurden von Professor Paola Fioretto, Departement für medizini-

Was ist R3i?

R3i ist die Abkürzung für Residual Risk Reduction Initiative. Die Stiftung (www.r3i.org) hat zum Ziel, die Inzidenz von makro- und mikrovaskulären Komplikationen, wie sie beispielsweise durch die Folgen des Diabetes Typ 2 oder des metabolischen Syndroms verursacht werden, signifikant zu reduzieren. Hierbei soll ausdrücklich mehr angestrebt werden, als derzeit mit den gängigen Therapien (Antihypertensiva, Antidiabetika, Statine) schon erreicht wird.

sche und chirurgische Wissenschaften, Universität Padua, präsentiert. Bei Patienten mit mikrovaskulären Komplikationen kamen ein tiefes HDL-C, erhöhte TG und erhöhtes Nicht-HDL-C häufiger vor. Hohe TG waren mit einem erhöhten Risiko einer beginnenden Retinopathie, Erblindung und diabetischem Nierenleiden assoziiert. Tiefe HDL-C waren ebenfalls mit einem erhöhten Nephropathierisiko assoziiert. Gleich wie bei den Ergebnissen der «makrovaskulären» REALIST-Studie zeigten die initialen mikrovaskulären Daten, dass Patienten mit beginnenden mikrovaskulären Komplikationen eines Typ-2-Diabetes eher eine atherogene Dyslipidämie aufwiesen, selbst wenn sie die LDL-C-Zielwerte erreicht hatten ($\leq 3,35$ mmol/l [≤ 130 mg/dl]). «Eine weitere Analyse der mikrovaskulären Daten auch von anderen Zentren soll die Beziehung zwischen der atherogenen Dyslipidämie und den mikrovaskulären Komplikationen bei Typ-2-Diabetes noch bestätigen», sagte Fioretto.

Das REALIST-Untersuchungsprogramm von R3i wird jetzt global ausgedehnt, und es werden derzeit in 27 Zentren in 12 Ländern Daten gesammelt. Ziel ist die Identifikation von neuen Indikatoren für residuelle makro- und mikrovaskuläre Risiken, die sich als künftige geeignete Behandlungsziele eignen könnten.

Atherogene Dyslipidämie umfasst mehr als die LDL-C-Erhöhung

«Eine weitere Reduktion von LDL-C mittels maximal möglicher Statindosierungen scheint nicht geeignet zu sein, das residuelle, hauptsächlich nicht LDL-C-bedingte vaskuläre Risiko weiter substantiell zu vermindern», stellte Gerd Assmann fest. Trotz adäquater Therapie und Erreichen der entsprechenden Zielwerte mit Statinen, Antihypertensiva und Antidiabetika bleibt ein signifikantes residuelles vaskuläres Risiko. Mit dieser multifaktoriellen Therapie kann die Entwicklung oder Progression von mikrovaskulären Erkrankungen wie Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie bei praktisch der Hälfte aller Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht aufgehalten werden. Die Prävalenz von gleichzeitig erhöhten TG und vermindertem HDL-C hat sich in den letzten 30 Jahren in den USA verdoppelt, und die Prävalenz erhöhter TG hat sich gar verfünffacht. Erhöhte TG sind häufig und betreffen rund die Hälfte aller Erwachsenen mit bereits aufgetretenem kardiovaskulärem Leiden. Die atherogene Dyslipidämie trägt zum erhöhten Risiko makrovaskulärer Ereignisse bei und dürfte auch eine wichtige Rolle bei den mikrovaskulären Komplikationen spielen.

Bei Patienten mit einem Statin und einem LDL-C $< 1,8$ mmol/l (≤ 70 mg/dl) ist das CVD-Risiko immer noch fast 60 Pro-

zent höher, wenn die TG $> 2,26$ mmol/l (200 mg/dl) liegen. Und bei Patienten mit Statinen und einem LDL-C $< 1,8$ mmol/l (≤ 70 mg/dl) war das CVD-Risiko bei denjenigen mit einem tiefen HDL-C $< 0,95$ mmol/l (37 mg/dl) höher als bei solchen mit einem HDL-C $> 1,4$ mmol/l (55 mg/dl).

Derzeit laufende Studien wie ACCORD, AIM-HIGH und HPS2-THRIVE werden helfen, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln, welche das residuelle vaskuläre Risiko angehen. «Wir müssen über die Verwendung von Statinen hinaus Überlegungen anstellen, denn die Annahme ist falsch, dass mit der Senkung des LDL-Cholesterins alleine das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen gebannt werden kann. Diese Auffassung muss sich ändern», mahnte Fruchart abschliessend.

Thomas Ferber

Literaturhinweise:

Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.: The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (Suppl): 1K–34K.

Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.: The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5: 319–335.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366: 1267–1278.

Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas RH.: Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1499–1501.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683–689.

Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E.: Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 724–730.

Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC.: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1301–1310.

Interessenlage: Der Bericht wurde von Solvay Pharma finanziell unterstützt.

Satellitensymposium «Lipid-related residual risk: the new millennium challenge» – organisiert von «R3i Organisation» im Rahmen des ESC-Kongresses 2009, 1. September 2009 in Barcelona.