

«Je tiefer, desto besser»

Bei Hochrisikopatienten sind tiefere LDL-Cholesterin-Werte unbedingt notwendig und kosteneffektiv

Die Forderung nach lipidsenkenden Interventionen sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention fällt zwar zunehmend auf fruchtbaren Boden, dennoch erhalten immer noch zu wenige Patienten, die wegen bekannter Risikofaktoren wie Koronarerkrankung oder Diabetes mellitus dringende Kandidaten für eine Senkung des Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Cholesterins sind, auch Statine. Und selbst unter den Behandelten erreichen sehr viele das Therapieziel nicht. Dann muss eine Therapieanpassung erfolgen, wobei oft auch eine Kombination von Statin und Ezetimib zu erwägen ist, wofür Experten an einem von Merck Schering-Plough organisierten Satellitensymposium plädierten.



Die Referenten des Symposiums (von links): die Professoren Anselm Gitt, Alberico Catapano, José Luis Zamorano Gómez und Dan Atar (Co-Chairmen) sowie Dr. Michel Farnier

Zunächst erinnerte Professor José Zamorano Gómez, Kardiovaskuläres Institut der Universitätsklinik San Carlos, Madrid, daran, dass kardiovaskuläre Krankheiten in Europa die Todesursache Nummer eins sind und jährlich 4,3 Millionen Todesfälle verursachen. Dagegen kann man etwas tun, die Datenlage zum Nutzen der Senkung erhöhter Lipide ist erdrückend. «Mit Blick auf die kardiovaskuläre Gesundheit gilt für Cholesterin die Devise: je tiefer, desto besser.»

Die Botschaft wird gehört ...

An Guidelines zum Umgang mit Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen herrscht wahrlich kein Mangel: Amerikanische wie europäische (auch schweizerische) Experten haben sie verfasst, und sie enthalten die Vorgaben zu Lebensstil, Lipiden, Blutdruck- und Blutzuckerkontrolle. Aber werden sie auch befolgt? «Bei Weitem noch nicht in ausreichendem Mass», sagte Professor Anselm Gitt, Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg, und präsentierte Ergebnisse einer im Jahr

2005 publizierten Umfrage unter deutschen Ärzten. Darin gaben zwar 72,6 Prozent der Internisten und 51,3 Prozent der Allgemeinpraktiker an, die Richtlinien der Deutschen Kardiologengesellschaft zu kennen, die Bekanntheit weiterer Guidelines, etwa der European Society of Cardiology (ESC), lag aber schon wesentlich tiefer (Internisten 26,9%, Allgemeinpraktiker 10,2%). Pointe der Studie: 7,7 Prozent der Internisten und 7,4 Prozent der Allgemeinpraktiker gaben an, auch die Richtlinien einer fiktiven Gesellschaft zu kennen ... Ein gewisser Aufklärungs- und Schulungsbedarf scheint also gegeben. Aber selbst wenn die Guidelines bekannt sind, sollte ihnen in der täglichen Praxis auch nachgelebt werden. Wieweit dies der Fall ist, untersuchen Querschnittserhebungen, beispielsweise das DUTY-Register bei deutschen Ärztinnen und Ärzten. Dass zwischen Wissenschaft und Praxis eine grosse Lücke klafft, zeigen die Zahlen zur Sekundärprävention bei 51 053 Diabetikern: Gerade einmal jeder Vierte erhielt im Rahmen der lipidsenkenden Therapie Statine, und nicht einmal jeder Sechste erreichte den angestrebten LDL-Cholesterin-(LDL-C-)Zielwert von < 2,6 mmol/l. Inzwischen sind die Quoten etwas besser geworden, wie die diesen August publizierte 2L-Studie ergab. Hier hatten gut 60 Prozent der Patienten unter Behandlung ein LDL-C von über 100 mg/dl (> 2,6 mmol/l), aber nach Therapieanpassung erreichten immerhin 20 Prozent ein LDL-C zwischen 70 und 99 mg/dl (1,8 und 2,55 mmol/l).

... aber noch nicht ausreichend beherzigt

DYSIS (Dyslipidemia International Study), eine epidemiologische Querschnittsuntersuchung aus Kanada und elf europäischen Ländern mit über 22 000 Patienten unter

Statinbehandlung (wovon 73,6% bei ihrem Hausarzt), deckte ebenfalls Probleme bei der Umsetzung der LDL-C-Zielvorgaben auf. Gut die Hälfte der Patienten erreichte ihr LDL-C-Ziel nicht. Dieser Anteil galt auch für diejenigen mit hohem Risiko (Koronarerkrankung, Diabetes). Besonders bedenklich: Von jener Minderheit der Patienten ohne manifestes Herzleiden oder Diabetes, aber mit einem hohen Risiko (Euroscore > 5% Erkrankungsrisiko innert der nächsten Jahre) erreichten sogar 70 Prozent das anspruchsvolle LDL-C-Ziel nicht. Sehr viele Patienten verharren also unter den Bedingungen der Alltagspraxis in einem LDL-C-Bereich, in dem sie immer noch ein hohes Erkrankungsrisiko haben.

«Wir gehen schweren Zeiten entgegen, da wir eine Zunahme verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren (Lipidstörungen, Übergewicht, Diabetes) erleben. Die Senkung des LDL-Cholesterins ist der Eckpfeiler der Bekämpfung des kardiovaskulären Risikos», betonte Professor Gitt, «und Eckpfeiler der Cholesterinsenkung sind die Statine, die – zumindest in Europa – zunehmend häufiger eingesetzt werden. Aber es bleibt noch breiter Raum für Verbesserungen.»

Bei wem Statine wirken und bei wem nicht

«Viele Ärzte sind sich nicht bewusst, wie gross die interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf Statine sind», sagte Dr. Michel Farnier, Lipidklinik Point Medical, Dijon. Dies gilt für Frauen und Männer. Verantwortlich sind äussere Faktoren wie schlechte Compliance, Ernährungsweise, Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme sowie medikamentöse Begleittherapien und genetische Faktoren (wichtigste Gene: SLC01B1 [OATP], ApoE, NPC1L1). Generell ist bekannt, dass Statine zu einer LDL-C-Senkung zwischen 20 und 60 Prozent führen, aber gleichzeitig die Cholesterinabsorption aus dem Darm steigern. Ein therapeutischer Ansatzpunkt ist der Absorptionshemmer Ezetimib (Ezetrol®).

«Die Ausgangswerte der Marker für Absorption und Synthese sind für das Ansprechen des LDL-C unter Therapie jedoch nicht prognostisch, wir können also zurzeit den Therapieerfolg nicht individuell vorhersagen», bedauerte Michel Farnier, «Interaktionen zwischen der LDL-C-Synthese und -Absorption können die Antwort auf eine Statinmonotherapie modulieren, und wir wissen aus neuen klinischen Studien wie In-CROSS und IN-PRACTICE, dass Patienten, die auf eine Statinmonotherapie schlecht ansprechen, die besten Kandidaten für eine kombinierte Ezetimib-Statin-Behandlung sind.»

Wie verschiedene neuere Forschungsergebnisse zeigen, hat Ezetimib über die LDL-C-Senkung hinaus vermutlich noch weitere therapeutisch willkommene Effekte. So wirkt es günstig auf atherogene Lipoproteine wie triglyzeridreiche, apoB-48 enthaltende Lipide, Remnants oder «small dense» LDL, vermindert die postprandiale Hyperlipidämie, stützt die Endothelfunktion nach Fettbelastung und reduziert Entzündungsmarker (z.B. C-reaktives Protein [CRP]) sowie die Leberverfettung bei Abmagerungskuren. «Die Kombination Ezetimib plus Statin ist daher eine logische Wahl zur Senkung des LDL-Cholesterins und zur Erreichung der Behandlungsziele, besonders für Patienten, die diese Zielvorgabe unter Monotherapie nicht erfüllen», schloss Michel Farnier.

Ezetimib-Statin-Kombination versus Statintitration

Hinsichtlich des Einflusses auf Entzündungsmarker widersprach ihm der nächste Redner, Professor Alberico Catapano, Zentrum für Atherosklerose und Pharmakoepidemiologie der Universität Mailand: «Jeder Mechanismus – Statine, Ezetimib, Niacin, Fibrate, auch Fischöl oder Diätmodifikation –, der zu einer Reduktion des LDL-C führt, bewirkt eine Senkung des CRP.» Dies geht aus einer

	Europäische Guidelines zur kardiovaskulären Prävention (www.escardio.org)	Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) (www.agla.ch)
LDL-Cholesterin	Für alle: < 3 mmol/l (~ 115 mg/dl) Für Hochrisikopatienten, speziell mit Herzerkrankung oder Diabetes: < 2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl) Option, falls machbar: < 2 mmol/l (~ 80 mg/dl)	Hochrisikopatienten (> 20%): < 2,6 mmol/l (Zielwert) intermediäres Risiko (10–20%): < 3,4 mmol/l (Zielwert) niedriges Risiko (< 10%): < 4,1 mmol/l (Zielwert) ohne weitere Risikofaktoren: ≥ 4,9 mmol/l (Interventionswert)
Triglyzeride	Für Hochrisikopatienten, speziell mit Herzerkrankung oder Diabetes: < 4,5 mmol/l (~175 mg/dl) Option, falls machbar: < 4,0 mmol/l (~ 155 mg/dl)	> 1,7 mmol/l (Interventionswert): Behandlung bei Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom 5,0 mmol/l (Interventionswert): Behandlung bei allen Personen indiziert 10,0 mmol/l (Interventionswert): Primärziel: Verhinderung der akuten Pankreatitis, lipidologisches Konsilium

Metaanalyse von 23 Studien mit verschiedenen cholesterinsenkenden Interventionen hervor, die unter anderem zeigte, dass 89 bis 98 Prozent der CRP-Variabilität durch die LDL-C-Senkung erklärbar ist und nur 2 bis 11 Prozent durch die nicht LDL-C-bezogenen Statinwirkungen. Auch eine Kohortenstudie mit grossen Patientenzahlen fand kaum Evidenz für über die breit dokumentierten günstigen Wirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen hinaus gehende Auswirkungen der Statine auf Infektionen, Frakturen, venöse Thromboembolien, Magen-Darm-Blutungen, Katarakt, neurologische oder autoimmune Erkrankungen. Die Grösse der Effekte auf vaskuläre Endpunkte entsprachen jedoch denjenigen der Statine in klinischen Studien. «In Europa wurden die direkten Kosten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf 192 Milliarden Euro jährlich geschätzt, davon entfallen 54 Prozent auf Spitalpflege, 28 Prozent auf Medikamentenkosten und 10 Prozent auf die Grundversorgung», sagte Alberico Catapano. «Kosten-Nutzen-Berechnungen sind nicht einfach, sie sollten die verschiedenen mit Screening, Beratung, Behandlung und Therapie von Nebenwirkungen verbundenen Aufwendungen zur Abnahme des Verbrauchs medizinischer Ressourcen, zur Vermeidung von Produktivitätsverlusten und zur Reduktion der kardialen Mortalität und Behinderungen in Beziehung setzen.» Für die Beurteilung des Stellenwerts der Lipidsenker spielt auch die Patientencompliance eine grosse Rolle, da sie sich direkt in den Patientenoutcomes niederschlägt. Zudem haben verschiedene Berechnungen gezeigt, dass die Berücksichtigung eines langen Zeithorizonts die Kosten pro qualitätsadjustiertes Lebensjahr

(QALY) ganz beträchtlich senkt. Einen Grossteil der Früchte lipidsenkender Interventionen wird man also erst in den kommenden Jahrzehnten ernten können. In der Einschätzung von Professor Catapano ist die LDL-C-senkende Therapie hinsichtlich der Senkung des kardiovaskulären Risikos kosteneffektiv: «Dies gilt besonders für Risikopopulationen mit Koronarerkrankung und/oder Diabetes.» In einer US-amerikanischen Studie war eine Kombination aus Statin und Ezetimib kosteneffektiver als Monotherapien mit 80 mg Simvastatin oder 20 respektive 40 mg Rosuvastatin, und auch in britischen Berechnungen war die Ezetimib-Statins-Kombination über die Lebenszeit gerechnet kosteneffektiv.

Halid Bas

Literaturhinweise:

Berthold H.K. et al.: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox. *Dtsch Arztebl* 2007; 104 (13): A-861/B-760/C-731.

Gitt A.K. et al.: Guideline-oriented ambulatory lipid-lowering therapy of patients at high risk for cardiovascular events by cardiologists in clinical practice: the 2L cardio registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(4): 438–444.

Farnier M. et al.: Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. *International J Clin Practice* 2009; 63: 547–559.

Pearson T.A. et al.: Pooled Analyses of Effects on C-Reactive Protein and Low Density Lipoprotein Cholesterol in Placebo-Controlled Trials of Ezetimibe Monotherapy or Ezetimibe Added to Baseline Statin Therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103: 369–374.

Kinlay S.: Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2003–2009.

Smeeth L. et al.: Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 67 (1): 99–109.

Interessenlage: Der Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung von MSD und Essex Chemie Schweiz.

Satellitensymposium «Getting high-risk patients to aggressive LDL-C goals with combination therapy» – organisiert von Merck Schering-Plough (MSP) im Rahmen des ESC-Kongresses 2009, 29. August 2009 in Barcelona.