

Fettstoffwechselstörungen – ein Update

# Von den Guidelines zur Therapie

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den häufigsten metabolischen Störungen in der Hausarztpraxis. Erhöhtes LDL-Cholesterin (LDL-C) und niedriges HDL-Cholesterin (HDL-C) sind häufige und wichtige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, die immer noch als hauptsächliche Ursache in der Todesfallstatistik rangieren. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Abschätzung des vaskulären Risikos und über die Behandlungsmöglichkeiten einer Dyslipidämie gegeben werden.

## Die Erfassung des globalen Risikos – Guidelines sorgen nicht immer für Klarheit

Im Jahre 2003 wurden von der International Atherosclerosis Society (IAS) neue Guidelines zur Erfassung des globalen Risikos herausgegeben, die von der AGLA auf Schweizer Verhältnisse adaptiert wurden (1). Der „AGLA-Rechner“, der auf den Daten der PROCAM-Studie (2) und dem entsprechenden Algorithmus beruht, wird zur Erfassung des globalen Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten häufig genutzt. Im gleichen Jahr erliess auch die European Society of Cardiology (ESC) unter Mithilfe benachbarter Gesellschaften neue Richtlinien zur Behandlung der Dyslipidämie, die im Jahre 2011 revidiert wurden (3). Die beiden Empfehlungen unterscheiden sich prinzipiell dadurch, dass die IAS Guidelines acht Risikofaktoren zur Berechnung des globalen Risikos verwenden, während es bei der ESC nur fünf Risikofaktoren sind. Zudem beinhaltet das Risiko nach ESC das Risiko für kardiovaskulären Tod, während bei den IAS Guidelines das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis berechnet wird. Entsprechend besteht nach der ESC-Empfehlung ein hohes Risiko ab 5% für die nächsten 10 Jahre, bei den IAS/AGLA Guidelines bei einem Wert von 20% für die nächsten 10 Lebensjahre. Die Zielwerte für LDL-C, die mit der Therapie erreicht werden sollen, hängen von der Risikokategorie ab. Für sehr hohes Risiko gilt als Zielwert  $<1.8$  mmol/l, für hohes Risiko 2.5 mmol/l, für mittleres Risiko 3.5 mmol/l und für tiefes Risiko 4.1 mmol/l. Als erste Massnahme wird stets eine Änderung des Lebensstils eingeleitet (vermehrte körperliche Aktivität, Rauchstopp, „gesunde“ Ernährung).

Im Jahr 2013 wurden neue Guidelines des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) veröffentlicht (4). Dabei wurden vier Hauptindikationen für eine Statintherapie formuliert: klinisch manifeste ASCVD, LDL-C  $\geq 4.9$  mmol/l, Diabetes mit LDL-C 1.8–4.9 mmol/l, 40- bis 75-jährig ohne ASCVD, 10-Jahres-Risiko  $\geq 7.5\%$  (nach neuem Risikoscore, nicht validiert für Europa), ohne ASCVD oder Diabetes. Die Zielwerte wurden fallen gelassen zugunsten einer auf der Statindosis basierenden Therapie, nach dem Prinzip „fire and forget“. Diese Empfehlungen tragen das Potenzial einer gewaltigen Mengenausweitung,



Prof. Dr. Dr. h.c.  
Walter F. Riesen

da praktisch jedermann einen LDL-C-Wert von 2.6 mmol/l oder tiefer erreichen sollte. Die Aufgabe der Zielwerte führt zu einer schlechteren Compliance (OR 2.51), die Behandlung auf Zielwerte zu einer niedrigeren Ereignisrate bei (HR 0.41) (5).

Ende 2013 erfolgten Empfehlungen des Swiss Medical Boards zur Therapie mit Statinen. Das Swiss Medical Board empfiehlt eine lipidsenkende Therapie erst ab einem kardiovaskulären Risiko von 10% (ESC 5%) und hebt sich damit von sämtlichen internationalen und nationalen Empfehlungen ab (6).

Die AGLA bleibt bei den Empfehlungen für eine Berechnung entweder des globalen Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nach dem PROCAM-Algorithmus oder nach dem ESC-Score für kardiovaskulären Tod. Die entsprechenden Scores sind adaptiert für die Schweiz, die ein Niedrig-Risiko-Land ist.

## Nutzen der LDL-C-Senkung in der Primär- und Sekundärprävention

Eine Meta-Analyse von 15 Studien mit 63410 Teilnehmern und einer mittleren Dauer von 3.6 Jahren zeigte, dass die Statintherapie das Gesamtcholesterin um 22%, das LDL-C um 29% und die Triglyceride um 12% senkte. HDL-C wurde um 6% erhöht (7). Dies führte zu einer signifikanten Senkung des relativen Risikos für koronare Ereignisse (Primär- und Sekundärprävention) (RR 0.73;  $p < 0.0001$ ), des relativen Risikos für kardiovaskuläre Mortalität (RR 0.78;  $p < 0.0001$ ), des relativen Risikos für tödlichen Schlaganfall (RR, 0.74;  $p < 0.0001$ ), des relativen Risikos für gesamten Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) (RR, 0.77;  $p < 0.001$ ) und des relativen Risikos für Gesamtmortalität (RR, 0.85;  $p < 0.0001$ ). Es ergab sich zudem eine leichte und nicht signifikante Reduktion der nicht kardiovaskulären Mortalität (RR, 0.94;  $p = 0.1677$ ). Sensitivitätsanalysen zeigten die Robustheit der Resultate für alle Outcomes. Die Resultate wurden durch das Entfernen einer einzelnen Studie aus der Meta-Analyse nicht verändert.

In der Primärprävention ist der klinische Nutzen erwartungsgemäss geringer als in der Sekundärprävention. Eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität wurde in drei Meta-Analysen beobachtet (8–10). In einer vierten Meta-Analyse waren die Resultate

tate statistisch nicht signifikant (11). Insgesamt ist ein klinisch signifikanter Nutzen durch die Statintherapie nur bei höherem globalem Risiko zu erwarten.

### LDL-Cholesterin – je tiefer, desto besser

Eine grosse Anzahl von klinischen Studien hat wiederholt gezeigt, dass die Senkung des LDL-C proportional mit einer Senkung des kardiovaskulären Risikos einhergeht. Aus diesen Studien geht hervor, dass je tiefer LDL-C ist, desto geringer ist das kardiovaskuläre Risiko. Dabei ist die Risikosenkung unabhängig von der angewandten Methode.

Die LDL-Senkung kann mit hochdosierten, hochwirksamen Statinen durchgeführt werden, wobei es zu bedenken gilt, dass mit der Dosisverdoppelung des Statins nur eine 6% grössere LDL-C-Senkung bewirkt wird. Eine Alternative zur hohen Statindosierung bietet die Kombination Statin plus Ezetimibe. Ezetimibe senkt LDL-C zusätzlich um ca. 20%.

In der Studie IMPROVE-IT (12) senkte Ezetimibe zusätzlich zu Simvastatin LDL-C um 25% gegenüber der alleinigen Statin-gabe auf einen Wert von 1.4 mmol/l. Unter der Kombinationstherapie gab es signifikant weniger Herzinfarkte und Schlaganfälle. Mit der Einnahme von Ezetimibe zusätzlich zu Simvastatin reduzierte sich das Risiko für ein weiteres Herzkreislauf-Ereignis auch bei einem bereits sehr tiefen LDL-Cholesterinwert. Dabei wurde der bekannte Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und kardiovaskulärer Ereignisrate erneut für noch tiefere LDL-Cholesterinwerte bestätigt.

### PCSK-9 – eine neue Option für die Senkung von LDL-C

Mit der Einführung der Inhibitoren der PCSK9 kommt eine neue Klasse hochwirksamer Medikamente zur Senkung des LDL-Cholesterins auf den Markt. PCSK9 ist ein Enzym, das den LDL-Choleste-

rinspiegel reguliert, indem es das „Recycling“ von LDL-Rezeptoren beeinflusst: An PCSK9 gebundene LDL-Rezeptoren werden abgebaut und können deshalb nicht wieder an die Zelloberfläche von Hepatozyten gelangen, um dort zirkulierendes LDL-Cholesterin zu binden. Umgekehrt begünstigt die Hemmung von PCSK9 das Recycling von LDL-Rezeptoren, was zu einer verstärkten Senkung des LDL-Cholesterins führt.

Die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab haben in einer beträchtlichen Anzahl randomisierter Vergleichsstudien an verschiedenen Populationen ihre grosse Wirkung bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen, die jeweils in den beiden Studienarmen vergleichbar waren, gezeigt (Tab. 1).

### Hypertriglyzeridämien – eine häufige Praxissituation

Die Bedeutung der Triglyceride als kardiovaskulärer Risikofaktor ist geringer als diejenige von LDL- und HDL-Cholesterin. Eine neue genetische Studie zeigt indessen die Wichtigkeit Triglycerid-reicher Lipoproteine für die Entwicklung der koronaren Herzkrankheit (14). Diese Studie zeigte, dass gemeinsame genetische Varianten, die Plasma-Triglyceridspiegel beeinflussen, mit dem Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) verbunden sind. Da Plasmatriglyceridspiegel ein Marker für Triglycerid-reiche Lipoproteine (TRLs), einer Schlüsselkomponente der atherogenen Dyslipidämie, sind, bietet diese Studie Unterstützung für eine kausale Rolle der TRLs in der Entwicklung der KHK.

Die Triglyceride lassen sich mit Ernährungsumstellung, mehr Bewegung und auch medikamentöser Unterstützung behandeln. Wichtig ist dabei die Art der Hypertriglyceridämie. Bei sehr hohen Werten (>10mmol/l) sind stets Chylomikronen im Spiel. Diese Werte sind mit einem hohen Risiko für Pankreatitis behaftet und sollten deshalb möglichst schnell in normale Bereiche gesenkt werden. Dazu ist eine konsequente Einschränkung der Fettzufuhr

**TAB. 1 Phase-III-Studien mit PCSK9-Inhibitoren ( adaptiert nach 13)**

Studie mit Alirocumab	Studiendesign	LDL-C-Senkung (%)
ODYSSEY Mono	Alirocumab vs. Ezetimibe bei Pat. mit Hypercholesterinämie und moderatem CV-Risiko	-32
ODYSSEY Combo I	On Top von max. toleriertem Statin +/- andere Lipidsenker	-46
ODYSSEY Combo II	Vergleich mit Ezetimibe on top von Statin	-30
ODYSSEY FH I und II	Heterozygote FH	-51 bis -58
ODYSSEY long term	Kombination mit Statin	-62
Odyssey Alternative	Statinintoleranz	-30
ODYSSEY High FH	Schwere heterozygote FH	-39
ODYSSEY Options I und II	Vergleich verschiedener Strategien für weitere LDL-Senkung bei Hochrisikopat, die den Zielwert nicht erreichen	
<b>Studien mit Evolocumab</b>		
MENDEL-2	Monotherapie	-39 bis -40
Rutherford-2	Heterozygote FH	-60 bis -66
LAPLACE-2	Kombination mit Statinen	-63 bis -75
Descartes	Langzeitwirksamkeit und -sicherheit	-49 bis -62
GAUSS	Statinintoleranz	-37 bis -39
TESLA	Homozygote FH	-31

(max. 10–20% der Tageskalorien), vermehrter Konsum von langsam resorbierbaren Kohlenhydraten mit hohem Anteil an Nahrungsfasern inkl. Früchten und Gemüse notwendig. Bei leichter Triglyceriderhöhung infolge erhöhter Konzentration an VLDL-Partikeln (endogene Triglyceride) ist vor allem eine verminderte Zufuhr von Zucker und Alkohol wichtig.

Während beim Chylomikronämie-Syndrom vorwiegend diätetische Massnahmen wirksam sind, genügen diese bei der endogenen Hypertriglyceridämie oft nicht. In diesen Fällen werden vor allem Fibrate (Fenofibrat) eingesetzt. Fenofibrat hat auch bei der Therapie der atherogenen Dyslipidämie (erhöhte Triglyceride und niedriges HDL-C) eine signifikante Senkung des atherogenen Risikos bewirkt (15). Bei moderaten Triglyceriderhöhungen können eventuell auch Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden. Für diese Massnahme fehlen allerdings positive, klinische Outcome-Daten. Niacin, welches die Triglyceride ebenfalls wirksam senkt, ist vom Markt zurückgezogen worden.

### Tiefes HDL-Cholesterin – ein ungelöstes Problem

Tiefes HDL-Cholesterin ist epidemiologisch zweifelsohne ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor. Die medikamentöse Erhöhung von HDL hat bis jetzt indessen keinen klinischen Nutzen ergeben. Die Hoffnungen, die an die Cholesterinester-Transfer-Protein-Inhibition geknüpft waren, haben sich trotz beeindruckender Erhöhungen des HDL-C als klinisch nutzlos erwiesen (16, 17). Niacin, welches neben der HDL-Erhöhung die Triglyceride und LDL-C senkt, hat in den Studien AIM-HIGH (18) und HPS2-THRIVE (19) keinen klinischen Nutzen gezeigt und ist vom Markt genommen worden. Fibrate erhöhen HDL-C nur, wenn die Triglyceride erhöht

sind (atherogene Dyslipidämie). Fenofibrat hat bei atherogener Dyslipidämie einen klinischen Nutzen gezeigt.

Zur Erhöhung von HDL werden Lebensstiländerungen empfohlen: vermehrte körperliche Aktivität, eine kohlenhydratarme Diät und moderater Alkoholenuss.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

riesen@medinfo-verlag.ch

#### Take-Home Message

- ◆ Erhöhtes LDL- und tiefes HDL-C gehören neben Rauchen, Alter und Hypertonie zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren
- ◆ Verschiedene Guidelines haben unterschiedliche und zum Teil kontroverse Strategien zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos vorgeschlagen
- ◆ Die Senkung von LDL-C durch Statine gehört zu den wichtigsten Massnahmen zur Prävention von Herzinfarkt und Schlaganfall
- ◆ Inhibitoren von PCSK9 stellen neue sehr wirksame Medikamente zur Senkung von LDL-C dar
- ◆ Bei Hypertriglyceridämien sind diätetische Massnahmen meist wirksam. Bei der atherogenen Dyslipidämie (hohe Triglyceride – tiefes HDL-Cholesterin) ist eine Behandlung mit Fibraten (Fenofibrat) angezeigt
- ◆ Die medikamentöse Erhöhung von HDL-C hat bislang keinen klinischen Nutzen gezeigt. Hier sind vor allem Änderungen des Lebensstils wirksam

#### Literatur:

1. Riesen WF et al. Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose. Schweiz Ärztezeitung 2005;86:1355-61
2. Assmann G et al. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 2002;105:310-5
3. Reiner Z et al. Guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Heart J 2011;32:1769-1818
4. Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2889-934
5. Wei L et al. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:385-92
6. Swiss Medical Board. Ungünstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis für Statine als Primärprävention bei kleinem Risiko von Herz-Kreislauf-Krankheiten. Schweiz Ärztezeitung 2014;95:568
7. Vrečer M et al. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart diseases and ischemic stroke: meta-analysis of randomized trials. Int J of Clin Pharm and Therapeutics 2003;4:557-67
8. Mills EJ et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol 2008;52(22):1769-81
9. Brugts JJ et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b 2376
10. Tonelli M et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E1189-202
11. Ray KK et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med 2010;170:1024-31
12. Cannon C et al. Resultate der IMPROVE-IT-Studie, präsentiert am AHA Congress, Chicago 2014
13. De Backer G et al. The year in cardiology: prevention. Eur Heart J 2015;36:214-8
14. Do R et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. Nat Genet 2013 Oct 6. doi: 10.1038/ng.2795. [Epub ahead of print]
15. Ginsberg HN et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1563-74
16. Barter PJ et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357:2109-22
17. Schwartz GG et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;367:2089-99
18. Boden WE et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-67
19. HPS2-Thrive Coll Group, Landray MJ et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med 2014;371:203-12