

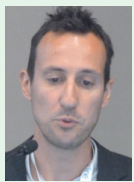
Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Multifaktorielle Interventionen

Das Satellitensymposium anlässlich der Jahrestagung der SGAIM, welches von der Pro Farma AG (Recordati Group) unterstützt wurde, umfasste die Erfassung des kardiovaskulären Risikos, die Behandlung erhöhter Cholesterin- und Blutdruckwerte und ihre Umsetzung in der Praxis.

Senkung des Cholesterins in der Primärprävention – bei wem?

Dr. med. David Nanchen, Lausanne, stellte die verschiedenen Guidelines zur Erfassung und Behandlung des kardiovaskulären Risikos vor. Es sind dies die Empfehlungen der AGLA 2014 und 2015, der EAS/ESC (Eur Heart J August 2016), sowie die der USPSTF (JAMA, November 2016). Die Empfehlungen der AGLA beinhalten eine Periode von 10 Jahren, welche das absolute Risiko, ein tödliches oder nicht-tödliches koronares Ereignis zu erleiden, basierend auf



Dr. D. Nanchen

7 Risikofaktoren (Alter, Familienanamnese, Rauchen, Blutdruck, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride) umfassen. Unterhalb von 10% handelt es sich um ein geringes Risiko, zwischen 10 und 20% um ein intermediäres Risiko und oberhalb von 20% um ein hohes Risiko. Die Zielwerte für die LDL-senkende Therapie sind je nach Risiko definiert.

Patienten mit sehr hohem Risiko: LDL-Cholesterin <1.8mmol/l oder mindestens 50% LDL-Senkung. Patienten mit hohem Risiko: LDL-Cholesterin <2.6mmol/l oder mindestens 50% LDL-Senkung. Patienten mit intermediärem Risiko LDL-Cholesterin <3.0mmol/l, Patienten mit niedrigem Risiko: Lebensstilanpassungen.

Und wenn das Cholesterin gar nicht gefährlich ist? Der Referent erwähnt die Behauptungen von **Dr. med. Imoberdorf**, Winterthur: «Das Cholesterin wurde lange Zeit als schädlich betrachtet, heute zerstreuen sich diese Befürchtungen, weil diese Substanz essentielle Funktionen im Organismus wahrnimmt». Die Frage nach der günstigen Menge des Cholesterins wird dabei ausgeklammert. Die Folgen solcher undifferenzierter Aussagen und deren Wiedergabe in den Medien auf Patienten und Ärzte resultieren in einem vorübergehenden Rückgang der Statineinnahme und einer Zunahme des Risiko-Scores für kardiovaskuläre Ereignisse. So hörten in Grossbritannien nach der ungünstigen Medienberichterstattung 218971 Patienten auf, ein Statin einzunehmen (Matthews A et al, BMJ. 2016;353:i3283. doi: 10.1136/bmj.i3283.)

Statine und Progression der atherosklerotischen Plaques

Statine haben sich in einer grossen Zahl von Interventionsstudien als äusserst wirksam erwiesen, nicht nur in der Senkung von LDL-Cholesterin, sondern auch in der damit einhergehenden proportionalen Senkung kardiovaskulärer Ereignisse. Dabei hängt der Nutzen vom kardiovaskulären Risiko ab; je höher das Risiko, desto grösser der Nutzen. Diese Untersuchungen haben aber auch gezeigt, dass eine Progression der atheroskleroti-

schen Plaques erst bei einem LDL-Cholesterinwert von weniger als 1.8mmol/l aufhört. Der Nutzen der LDL-Cholesterinsenkung hängt aber auch von der Dauer der Behandlung ab, wie der Referent zeigte. Am grössten ist dieser bei genetisch bedingten tiefen LDL-Cholesterinwerten, die über die gesamte Lebensdauer anhalten.

Als Medikamente zur LDL-Cholesterinsenkung stehen uns heute Statine (seit 1980), Ezetimibe (seit 2001), und PCSK-9 Inhibitoren (seit 2016) zur Verfügung. Ihre Senkung von LDL-Cholesterin und die jeweiligen jährlichen Kosten betragen für die Statine 50% bei 280.– CHF, für Ezetimibe 20% bei 675.– CHF und für PCSK9 Inhibitoren 60% bei geschätzt 10000.– CHF (bei der Drucklegung dieses Artikels war der Preis in der Schweiz noch nicht festgelegt).

Statine: Wirksamkeit und Sicherheit

Pitavastatin (Livazo®) bewirkt aufgrund seines einzigartigen metabolischen Profils eine effektive LDL-C Senkung bei im Vergleich zu anderen Statinen kleineren Dosierungen. (1mg/Tag bis 4mg/Tag).

Statine haben sich in einem Follow up der WOSCOP-Studie mit Pravastatin über 20 Jahre als sehr sichere Medikamente erwiesen (Ford I et al. Circulation. 2016;133:1073-80).

Statin-Intoleranz und neu auftretender Diabetes mellitus

Die Therapie mit Statinen, insbesondere mit hochdosierten Statinen, geht mit einer Zunahme von neu auftretendem Diabetes einher (Sattar N et al, Lancet 2010). Pitavastatin (Livazo®) zeigte diesen Effekt bislang nicht. Es ist das einzige Statin, mit welchem eine Outcome-Studie mit Diabetes als Endpunkt durchgeführt wurde (J-PREDICT). Dabei wurde sogar eine 18% Risikoreduktion gegenüber Lebensstiländerungen allein festgestellt.

Eine häufige Nebenwirkung von Statinen sind Muskelschmerzen. Diese können aber auch transient sein, wie die GAUSS-3-Studie gezeigt hat. Bei einem Crossover ertrugen 60% der Patienten nach erneutem Wechsel Atorvastatin. Der Referent gab die folgenden Empfehlungen bei Statinintoleranz:

Zeit einplanen, den Nutzen der Statine in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigen und erläutern, sowie die Abwesenheit von Organbeteiligung, auch wenn Schmerzen vorhanden sind, sicherstellen. Statine in hoher Dosierung (Atorvastatin 40mg oder Rosuvastatin 20mg oder mehr) können einen Risikofaktor darstellen, der ausgeschlossen werden soll. Statine in niedrigen Dosierungen wie z.B. Pitavastatin 1mg und Rosuvastatin 5mg können hier bevorzugt eingesetzt werden. Daneben sollten mögliche medikamentöse Interaktionen durch Polypharmazie (z.B. mit Gemfibrozil, Makrolide, Fungizide, Proteaseinhibitoren,

immunsupprimierende Substanzen) vermieden werden. Empfohlene Statine in dieser Situation sind Pitavastatin, Rosuvastatin oder Pravastatin, die alle nicht oder nur minimal über Cytochrom P450 abgebaut werden.

Fazit

- Der Nutzen einer lipidsenkenden Behandlung ist abhängig:
 - vom kardiovaskulären Risiko
 - von der LDL-Cholesterinsenkung und vom Ausgangswert
 - von der Behandlungsdauer
- Statine erhalten den Vorzug als Medikamente der ersten Wahl aufgrund ihres Wirkungs- und Sicherheitsprofils
- Pitavastatin ist sehr gut verträglich, wirkt in geringen Dosen sehr effektiv und ist aufgrund der nur geringen CYP-Abhängigkeit sehr interaktionsarm.

Tägliche Dosis verschiedener Statine				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Pravastatin	15%	20%	24%	29%
Simvastatin	23%	27%	32%	37%
Atorvastatin	31%	37%	42%	49%
Rosuvastatin	38%	43%	48%	53%
Pitavastatin		1 mg 37%	2 mg 42%	4 mg 49%

Tab. 1: Wirksamkeit der Statine

State of the Art in der Hypertonie

Die Hypertonie ist mit 70% unter den 65 Jährigen sehr prävalent. Sowohl die systolische wie die diastolische Hypertonie korrelieren mit dem kardiovaskulären und cerebrovaskulären Risiko und dies gilt für alle Altersklassen, so **Prof. Dr. med. Georg Noll**, Zürich. Dies war nicht immer so. Der Referent zitiert einen Artikel aus dem Jahre 1931 von Prof. John May im British Medical Journal: «Die grösste Gefahr für einen Menschen mit hohem Blutdruck liegt in seiner Entdeckung, weil irgendein Dummkopf bestimmt versuchen wird, ihn zu senken».



Prof. G. Noll

Erste Massnahme zur Blutdrucksenkung ist die Änderung des Lebensstils. Dazu gehört das Vermeiden der Einnahme oder Exposition von Tabakwaren, nur mässiger Alkoholkonsum, gesunde Diät, d.h. Nahrungsmittel mit wenig oder ohne Salz, Reduktion der Natriumeinnahme auf 100mmol/Tag (2.3g Na), Diät reich an Früchten und Gemüse, Vollkorn- und faserreich, mindestens zweimal pro Woche Fisch, Reduktion der

Einnahme von Fett, insbesondere von gesättigten Fetten und körperliche Aktivität. Ein Salzkonsum zwischen 3 und 6g täglich war in der Studie PURE mit einem geringeren Risiko für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse, sowohl gegenüber einer höheren als auch niedrigeren Einnahme, assoziiert (O'Donnell et al. NEJM 2014; 371: 612-23). In der Schweiz liegt der Salzkonsum bei Männern durchschnittlich über 10g/Tag und bei Frauen über 7g/Tag.

Hypertonie: Medikamentöse Therapie

Erste Wahl für die initiale Therapie sind RAS Inhibitoren, Kalziumantagonisten, Diuretika und als alternative Wahl in der Initialtherapie Betablocker. Die Schweiz. Gesellschaft für Hypertonie empfiehlt bei einem Blutdruck zwischen 140–159mmHg systolisch und/oder 90–99mmHg diastolisch, wenn keine Endorganschäden und Comorbidität vorliegen, eine Monotherapie. Wenn Endorganschäden oder Comorbidität vorliegen, wird eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie empfohlen. Bei Blutdruckwerten über 160mmHg systolisch und/oder >100mmHg diastolisch ist eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie empfohlen, wenn keine Endorganschäden vorhanden sind, und eine Kombinationstherapie bei Endorganschäden oder Comorbidität. Als Kombinationstherapie war in der Studie ASCOT die Kombination ACE-Hemmer + Calciumantagonist besser als die Kombination Betablocker + Diuretikum. In der Studie ACCOMPLISH war die Kombination ACE-Hemmer + Calciumantagonist besser als die Kombination ACE-Hemmer + Diuretikum. Als Kombinationsmedikamente von Calciumantagonist + RAS-Blocker gibt es Verapamil mit Trandolapril, Amlodipin mit Perindopril + Valsartan oder Olmesartan oder Telmisartan und Lercanidipin + Enalapril (Zanipress®). Lercanidipin (Zanidip®) hat sich gegenüber Hydrochlorothiazid als Add-on zu Enalapril als überlegen erwiesen (Agrawal R, J Hypertension 2006), wobei festzuhalten ist, dass Enalapril der am besten untersuchte ACE-Hemmer ist, welcher in keiner Studie geschlagen wurde. Die Kombination Enalapril-Lercanidipin verursachte weniger neurometabolische Veränderungen im Zusammenhang mit Übergewichts-bezogener Hypertonie. Lercanidipin geht bei Hypertonikern mit metabolischem Syndrom mit einem geringeren Auftreten von Ödemen, Schwellungen, Flushing oder Kopfweg als unter Amlodipin und Nifedipin – dies bei vergleichbarer Blutdrucksenkung wie Amlodipin und Nifedipin einher. Insgesamt zeigten die Calciumantagonisten im Vergleich zu andern Klassen von Antihypertensiva ausserdem eine geringere Blutdruckvariabilität.

Der Referent ging zum Schluss zur Studie SPRINT über, die eine intensive Blutdrucksenkung mit einer Standardtherapie verglich. Diabetes mellitus und Schlaganfall wurden in die Studie nicht eingeschlossen. Die Studie ergab ein 27% geringeres Mortalitätsrisiko für die intensive Blutdrucksenkung (121.4/68.7mmHg) gegenüber der Standardtherapie (136.2/76.3mmHg).

Die Besonderheit der SPRINT Studie ist die Messung des Blutdrucks, wie der Referent betonte. Diese entspricht in keiner Weise den Bedingungen in der täglichen Praxis. Die Patienten sassen allein in einem ruhigen Raum. Der Blutdruck wurde mit einem automatischen OMRON 907 XL Gerät nach 5

Outcome	Absolute Risikoreduktion	Number Needed To Treat (NNT)
Primäres Outcome	-1.8%	57
Herzinsuffizienz	-0.8%	125
Kardiovaskuläre Mortalität	-0.6%	167
Gesamt mortalität	-1.2%	83
	Absolute Risikozunahme	Number Needed To Harm (NNH)
Hypotonie	+1.0%	100
Synkope	+0.6%	167
Elektrolytabnormalitäten	+0.8%	125
Akutes Nierenversagen	+1.6%+	62

Tab. 2: Outcome-Daten der SPRINT-Studie

Minuten gemessen. Der Mittelwert von 3 Messungen im Abstand von einer Minute wurde verwendet. Die Senkung des Butdrucks um 6.0/3.0mmHg mit Candesartan plus Hydrochlorothiazid in der HOPE-3 Studie (Lonn EM et al. NEJM 2016;374:2009-20) ging nicht mit einer geringeren Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen einher als in der Placebogruppe bei Personen mit intermediärem Risiko, die keine kardiovaskuläre Krankheit aufwiesen.

Zum Schluss ging der Referent auf das Problem der resistenten Hypertonie ein, und empfahl weitere Diuretika, Alpha- oder Betablocker und den Rat eines Experten in Betracht zu ziehen. In der PATHWAY-2 Studie (Williams B et al. Lancet 2015; 386: 2059-68) erwies sich Spironolacton als das wirksamste Add-on Medikament bei der Behandlung der Therapie-resistenten Hypertonie.

Ein besonderer Praxis Fall

Den Fall eines 47jährigen Chemikers, Direktor einer Pharma Firma (stress-stress) mit blander persönlicher Anamnese, welcher um seine Gesundheit besorgt war, schilderte

Dr. med. Franco Muggli, Vezia. Der Patient besuchte ihn erstmals 1992. Vater gesund (71 Jahre alt), Mutter (69jährig) leidet an Hypertonie und Hyperlipidämie. Ein Onkel mütterlicherseits erlitt einen Myokardinfarkt mit 40 Jahren, väterlicherseits koronare Herzkrankheit mit über 70 Jahren. Totalcholesterin des Patienten 5.9mmol/l, HDL-C 1.3mmol/l, LDL-C 3.8mmol/l, Triglyceride 1.7mmol/l. Blutdruck 138/88mmHg. Der Referent verwies auf die diversen Risiko-Scores, die im Internet gefunden werden. Er bezieht sich auf den Risiko-Score der AGLA, mit dem sich beim Patienten ein niedriges Risiko von nur 2.1% ergibt. Auch mit dem ESC Score befindet sich der Patient im grünen Be-



Dr. F. Muggli

Fazit

- Die Behandlung der Hypertonie reduziert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Oft ist eine Kombinationstherapie notwendig um die Zielwerte (<140/90mmHg, <150/90mmHg bei Älteren) zu erreichen
- Die Kombination von Calciumantagonisten und RAS-Blocker macht Sinn
- Lercanidipin weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf und kann für eine noch potentere Blutdrucksenkung mit dem bewährten ACE-Hemmer Enalapril kombiniert werden.
- Bei resistenter Hypertonie ist ein Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (MRA) oft sinnvoll

reich (Niedrigrisiko). Mit der lebenslangen Risikoberechnung (JBS3) wird zwei Jahre später sein Herzalter auf ungefähr 48 Jahre geschätzt und im Mittel sollte er bis 79 Jahre ohne Herzinfarkt oder Schlaganfall überleben. Nach Untersuchungen im Jahre 2001 und 2008 mit normalen Blutdruckkontrollen und leicht ansteigendem LDL-Cholesterin (4.0mmol/l) klagt der Patient im Juni 2009 über atypische Thorakalgien, elektrisch borderline. Es wird Bisoprolol und Aspirin verschrieben. Die Szintigraphie ist negativ für pharmakologisch induzierte Ischämie. Bisoprolol wird gestoppt, Aspirin auf Wunsch des Patienten weiter gegeben. Das Totalcholesterin beträgt nun 6.5mmol/l, LDL-C 4.4mmol/l. Der Referent sieht den mittlerweile 69jährigen Patienten im Dezember 2014 erneut. Der Blutdruck ist nun 148/92mmHg, das LDL-C ist auf 4.9mmol/l angestiegen. Das kardiovaskuläre 10-Jahresrisiko beträgt im Januar 2015 16.8% (intermediäres Risiko). Der Patient will es weiterhin ohne Medikamente versuchen. Im Januar 2016 sind alle Blutdruckwerte nicht normal. Er weist zweimal 160/100mmHg auf. Das Totalcholesterin ist jetzt auf 7.2mmol/l, das LDL-C auf 5.0mmol/l angestiegen. Eine medikamentöse Therapie ist nun zwingend notwendig. Sie besteht aus 10mg Lercanidipin (Zanidip®), 1mg Pitavastatin (Livazo®), ASA 100mg. Im Mai beträgt das LDL-Cholesterin 2.6mmol/l. Die Therapie ist wirksam und sehr gut verträglich.

Am 14.8. 2016 klagt der Patient über mässiges Brennen in der Brust, Druck am Hals. Er ist ein bisschen kurzatmig (schon vor 48h hatte er ähnliche Beschwerden), das kardiale Troponin ist leicht erhöht. Der Patient erleidet einen akuten Myokardinfarkt (NSTEMI), er hat eine 2-Gefäss-Krankheit. Kritische Rosenkranzläsionen in RIVA und RD, RCX 70–90% Stenosen, RCA 50% proximale Stenose.

Er erhält ein 3x BYAC und eine Therapie bestehend aus Zandip® 10mg ½x1, Concor® 2.5mg 1x1, Livazo® 2mg 1x1. Die Blutdruck- (126/75mmHg – 144/91mmHg) und die Lipidwerte (LDL-C 2.2mmol/l) sind damit gut eingestellt.

Fazit des Referenten

The lower the better? The earlier the better!

IMPRESSUM

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

Quelle: Satellitensymposium der Pro Farma AG (Recordati Group) anlässlich der Jahresversammlung der SGAIM in Lausanne am 4. Mai 2017 in Ecublens/Lausanne

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach