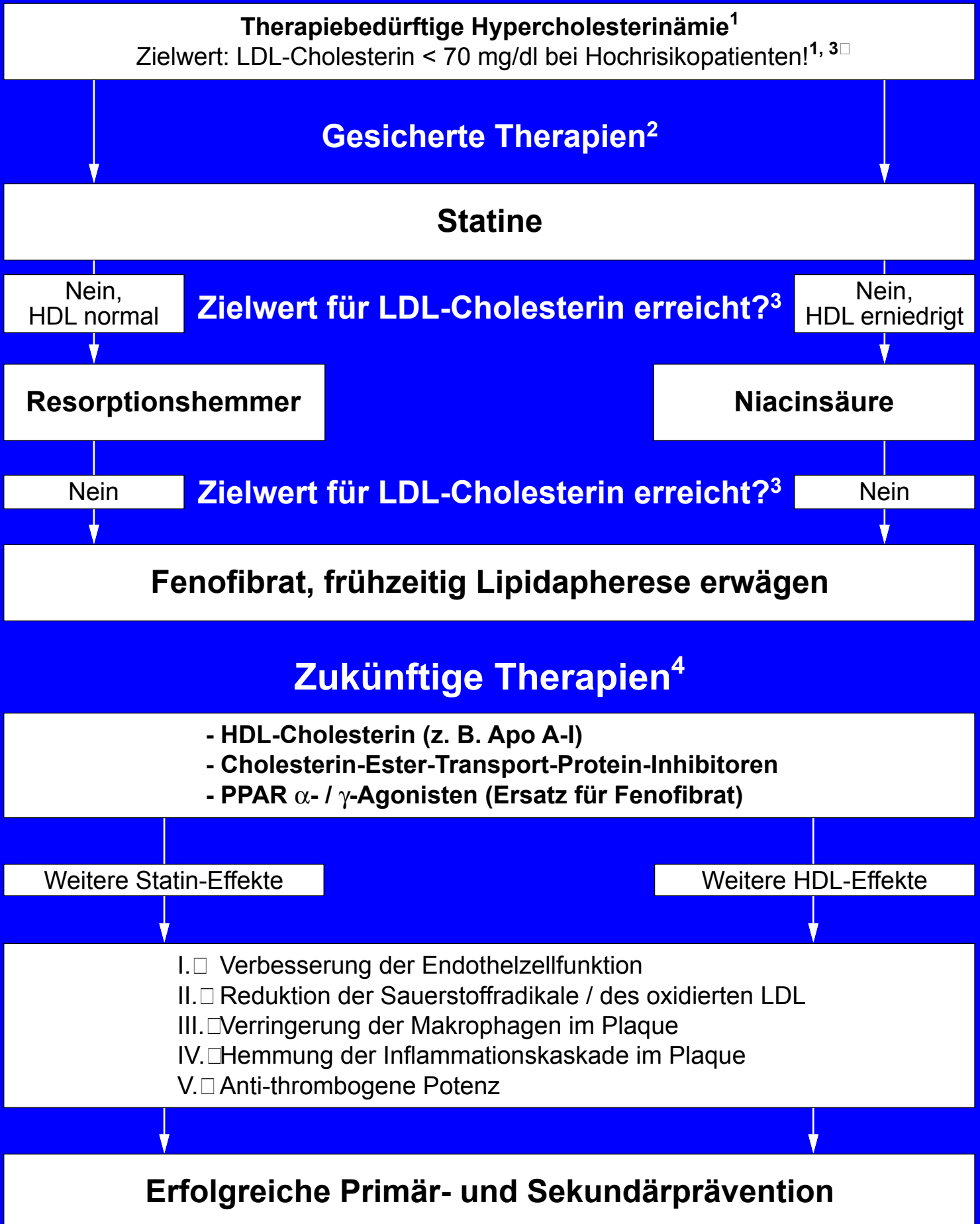


Cholesterin: Aktuelle Strategien



Cholesterin - Aktuelle Strategien

Anmerkungen

1) Behandlungsindikationen:

- Hochrisikopatienten mit 10-Jahres-Ereignisrate > 20 %: Z. n. Myokardinfarkt, stabile oder instabile Angina pectoris, Z. n. PTCA oder Bypass-OP, nachgewiesene Myokardischämie, pAVK, Aortenaneurysma, Carotisstenosen, Z. n. TIA / Schlaganfall, Diabetes mellitus.
- Risikopatienten mit 10-Jahres-Ereignisrate 10 - 20 %: mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: Nikotinabusus, Hochdruck (RR > 140/90 mmHg), niedriges HDL-Cholesterin (< 40 mg/dl), Hypertriglyceridämie (> 200 mg/dl), positive Familienanamnese für frühe Arteriosklerose (Alter < 55 Jahre).
- Niedriges Risiko mit Ereignisrate < 10 %: Patienten mit < 2 Risikofaktoren und LDL-Cholesterin ≥ 160 mg/dl.
- Kalkulation des individuellen Risikos unter www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.

2) Gesicherte Therapien umfassen:

- Therapeutische Änderungen des Lebensstils (Übergewicht, fehlende Bewegung, metabolisches Syndrom, Nikotinkonsum)
- Medikamentöse Therapie
 - Statine als erste Wahl: Präparat und Dosis muss geeignet sein, die Zielwerte für LDL-Cholesterin und eine effektive Senkung um 30 bis 40 % unabhängig vom Ausgangswert zu erreichen;
 - Kombination mit Resorptionshemmer (Ezetimibe) oder Austauschharzen bei normalem HDL (> 40 mg/dl);
 - Kombination mit Niacinsäure („slow-release“-Verabreichung) bei erniedrigtem HDL (< 40 mg/dl);
 - Kombination mit Fibraten bei zusätzlich erhöhten Triglyceriden (weniger Myolysen bei Fenofibrat);
 - bei Hochrisikopatienten mit stark erhöhtem Ausgangs-LDL (> 190 mg/dl) frühzeitig Lipidapherese erwägen (zusätzlich Familienscreening!).

3) Zielwerte einer LDL-Cholesterin-Senkung:

- < 70 mg/dl für Patienten mit **sehr hohem Risiko** (> 20 % Ereignisrate über 10 Jahre)
- < 100 mg/dl für Patienten mit **hohem Risiko** (10 - 20 % Ereignisrate über 10 Jahre)
- < 130 mg/dl mit **moderatem Risiko** (Ereignisrate < 10% über 10 Jahre)
- < 160 mg/dl bei **niedrigem Risiko**

4) Zwei therapeutisch neue Strategien werden zur Zeit klinisch getestet:

- Erhöhung des HDL durch Infusion spezifischer HDL-Bestandteile (siehe Studie HDL APO A-I) oder Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transport-Proteins (CETP, siehe Studie); Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate um 2 - 4 % je Erhöhung des HDL-Cholesterins um 1 mg/dl.
- Veränderung des Cholesterin-Stoffwechsels durch Agonisten der PPAR (alpha / gamma)-Rezeptoren sowie Modulatoren relevanter Schritte des reversen Cholesterintransportes.

Studien

Studie; Quelle	Zusammenfassung
Primär- und Sekundärprophylaxe	
„TNT“ NEJM 2005; 352, 1425-35	Doppelblinde randomisierte Studie mit 10.001 Patienten mit klinisch bedeutsamer koronarer Herzerkrankung und LDL-Spiegeln < 130 mg/dl. Randomisierung zu 10 mg oder 80 mg Atorvastatin täglich. Im Beobachtungszeitraum von 4,9 Jahren trat ein primärer Endpunkt (Tod durch KHK, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in 8,7 % der Patienten mit 80 mg/dl auf; in der Gruppe mit 10 mg/dl erreichten 10,9 % den Endpunkt (p < 0,001). Eine statistisch signifikante Verminderung der Gesamt mortalität wurde nicht beobachtet.
„PROSPER“ Lancet 2002; 360:1623-30	Doppelblinde randomisierte Studie mit 5.805 Patienten (Männer: 2.804, Frauen: 3.000) im Alter von 70 bis 82 Jahren nach vaskulärem Erstereignis (KHK 27%, TIA / Schlaganfall 11% oder pAVK 7%) oder Risikofaktoren (Rauchen 27%, Hochdruck 60%, Diabetes 11%). Randomisierung zu 40 mg Pravastatin oder Placebo. Der primäre Endpunkt (koronarer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) wurde innerhalb der 3,3 Jahre Nachbeobachtung in 7,0 % der Verumgruppe gegen 8,15 % der Placebogruppe erreicht (p < 0,001). Die Gesamt mortalität wurde nicht beeinflusst.
„ASCOT-LLA“ Lancet 2003; 361:1149-58	Doppelblinde randomisierte Studie an 10.305 Patienten mit arteriellem Hypertonus und zusätzlich mindestens drei Risikofaktoren (LV-Hypertrophie, EKG-Veränderungen, Diabetes Typ II, pAVK, TIA / Schlaganfall, Mikroalbuminurie, Alter > 55 Jahre, männlich, Raucher, positive Familienanamnese). Das Gesamtcholesterin durfte nicht höher als 250 mg/dl (6,3 mmol/l) liegen. Die Randomisierung erfolgte zu 10 mg Atorvastatin oder Placebo. Nach 3,3 Jahren abgebrochen, da sich schon innerhalb des ersten Jahres signifikante Unterschiede bezüglich der Endpunkte Schlaganfall (89 (0,8%) vs. 121 (1,1%)) und kardiovaskuläre Ereignisse (389 (3,8%) vs. 486 (4,6%)) fand. Eine Tendenz zur Erniedrigung der Gesamt mortalität erreichte nicht statistische Signifikanz (178 (1,7 %) vs. 247 (2,4%)).
„REVERSAL“ JAMA 2004; 291:1071-80	Doppelblinde randomisierte Studie mit 654 Patienten nach Erstereignis KHK. Randomisierung zu 40 mg Pravastatin oder 80 mg Atorvastatin. Die koronare Atheromlast wurde mittels koronarem, intravaskulären Ultraschall im Abstand von 6 Monaten untersucht. Während es unter der niedrigen Statin-Dosis zu einer geringen Zunahme der Atherome kam, wurde unter der Hochdosis therapie ein signifikanter Rückgang der Atheromlast beobachtet.
Akutes Koronarsyndrom; neue Therapiekonzepte und NCEP-Leitlinien	
„PROVE IT - TIMI 22“ NEJM 2004; 350:1495-04	Doppelblinde randomisierte Studie von 4.162 Patienten mit akutem Koronarsyndrom innerhalb von 10 Tagen vor Einschluss. Vergleich von 40 mg Pravastatin mit 80 mg Atorvastatin. Nur die Hochdosisgruppe erreichte die Zielwerte von < 70 mg/dl LDL-Cholesterin. Nach 24 Monaten zeigten sich signifikant seltener primäre Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina oder Notwendigkeit zur Revaskularisierung > 4 Wochen nach Einschluss) in der Hochdosisgruppe. Der Endpunkt wurde in beiden Gruppen in mehr als 20 % der Patienten erreicht (80 mg Atorvastatin: 26,3 %; 40 mg Pravastatin: 22,4 %).
„MIRACL“- Substudie Eur Heart J 2005; 26:890-6	Nachauswertung der MIRACL Studie, bei der 3.086 Patienten mit akutem Koronarsyndrom durch 80 mg Atorvastatin stabilisiert werden konnten. Während die Höhe des LDL-Cholesterins vor Therapie keine prognostische Relevanz aufwies, war die Höhe des HDL-Cholesterins von signifikanter prognostischer Bedeutung. Durch die Behandlung wurde das LDL-Cholesterin signifikant um > 30 % in allen Patienten gesenkt, das HDL-Cholesterin wurde nicht beeinflusst.
„HDL ApoA-I“ JAMA 2003; 290:2292-300	Placebo-kontrollierte Studie an 123 Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Die über 5 Wochen einmal wöchentlich durchgeführte Infusion von ApoA-I Milano/Phospholipid-Komplexen führte zu einer signifikanten Verminderung der koronaren Atheromlast um 4,2 % im intravaskulären Ultraschall.
„Ezetimibe“ Circulation 2003; 107:2409-15	In einer doppelblinden Untersuchung erhielten 628 Patienten mit LDL-Cholesterinwerten von 145 bis 250 mg/dl Atorvastatin + 10 mg Ezetimibe vs. Atorvastatin alleine. Ezetimibe reduzierte die LDL-Cholesterinwerte unabhängig von der Atorvastatin-Dosis jeweils um 12 % im Vergleich zur Monotherapie. Gleichzeitig wurde das HDL-Cholesterin um 3 % gesteigert. Klinische Endpunkte wurden nicht untersucht.
„Simvastatin vs. Ezetimibe“ Circulation 2005; 111:2356-63	Untersuchung bezüglich der Endothelfunktion an 20 Patienten unter gleich intensiver Senkung des LDL-Cholesterin durch Ezetimibe und Simvastatin um jeweils 15,5 %. Nur Simvastatin verbesserte die periphere Vasodilatation sowie die Anzahl endothelialer Progenitorzellen und erniedrigte Parameter für die Menge an Sauerstoffradikalen in der Gefäßwand („pleiotrope Statin-Effekte“).
„CETP-Inhibitor“ NEJM 2004; 350:1505-15	Placebo-kontrollierte Studie an 20 Pat. mit niedrigen HDL-Cholesterin-Werten (< 40 mg/dl), von denen die Hälfte mit 20 mg Atorvastatin behandelt wurden. Die Gabe des CETP-Inhibitors Torcetrapib erhöhte die HDL-Cholesterin-Werte um 61 % (1x/die) bzw. 106 % (2x/die). Gleichzeitig veränderten sich weitere Parameter des Cholesterinstoffwechsels zugunsten eines verbesserten Lipidprofils zwischen LDL- und HDL-Partikeln.
„NECP-Report“ Circulation 2004; 110:227-39 und JACC 2004; 44:720-32	National Cholesterol Education Program (NCEP), Report und Update der Guidelines von 2001 unter Berücksichtigung der neuen Daten aus 5 großen Studien (HPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, PROVE-IT TIMI 22). Wesentliche Neuerungen: Zielwert für LDL-Cholesterin bei allen Risikopatienten (Sekundärprävention) auf < 100 mg/dl korrigiert; optionaler Zielwert bei Hochrisikopatienten jetzt < 70 mg/dl.