

Diagnose und Behandlung von Dyslipidämien

Neue ESC/EAS-Guidelines für das Lipidmanagement

Eine Task Force der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) hat neue Richtlinien für das Management von Dyslipidämien unter spezieller Mitarbeit der European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation erarbeitet. Das Dokument stellt einen Meilenstein für die beiden Fachgesellschaften dar. Es ist im Prinzip eine Erweiterung der Informationen der Fourth Joint Task Force Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention (1) basierend auf dem SCORE-System.

Professor Catapano, (Milano) EAS Chairperson der Task Force fasste die Hauptgebiete der neuen Guidelines wie folgt zusammen:

- ▶ Vier Niveaus werden für das kardiovaskuläre Risiko nach SCORE als Basis zur Therapieentscheidung definiert:
 - sehr hoch, hoch, moderat, tief
- ▶ Neue Akzente werden auf das Management niedriger HDL-Cholesterinwerte, der Triglyceride und der atherogenen Dyslipidämie gelegt
- ▶ Informationen zur Diagnose und Behandlung genetischer Dyslipidämien, einschliesslich der familiär kombinierten Hyperlipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin, erhöhte Triglyceride oder beides erhöht, charakterisiert ist und ungefähr eine von 100 Personen betrifft
- ▶ Ein Schwerpunkt wird ferner auf Lebensstil als erster entscheidender Schritt für das Management der Dyslipidämie, unter Einbeziehung umfangreicher Nährwertangaben gelegt.

Behandlungszielwerte für LDL-Cholesterin

Erste Priorität im Management ist LDL-Cholesterin. Zwar wird anerkannt, dass die Lipide ein Kontinuum darstellen. Trotzdem wurden konkrete Ziele nach den SCORE Risikokategorien definiert:

- ▶ Sehr hohes Risiko: <1,8 mmol/L und/oder mindestens 50% Reduktion der Werte, wenn dieses Ziel bei Patienten mit sehr hohem Risiko nicht erreicht werden kann
 - ▶ Hohes Risiko: <2,5 mmol/L bei Patienten mit hohem Risiko
 - ▶ Moderates Risiko: <3,0 mmol/L bei Patienten mit moderatem Risiko
- Zusätzlich wurde HDL Cholesterin in die Risk Charts integriert, um aufzuzeigen, wie diese Variable das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst und eine genauere Ermittlung des Risikos erlaubt.



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

Die Messung des Gesamtcholesterins wird zur Risikoerfassung mit dem SCORE-System empfohlen, ist aber kein Behandlungsziel.

Non-HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B können alternative Ziele anstelle von LDL-Cholesterin sein, vor allem bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, metabolischem Syndrom und kombinierter Dyslipidämie. Die Ziele für non-HDL-Cholesterin sind 0.8 mmol/l höher als die entsprechenden LDL-Cholesterin-Zielwerte. Für Apo B sind die Zielwerte <0.8 g/l und <100 g/l bei Patienten mit sehr hohem oder hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko.

Die Guidelines geben keine Zielwerte für HDL-Cholesterin oder Triglyceride an. Dies obschon die Task Force die Bedeutung dieser Parameter anerkennt. Sie findet jedoch, dass die derzeitige Evidenz ungenügend ist, um spezifische Zielwerte angeben zu können. Sie sollten als sekundäre Variablen für die Intervention betrachtet werden, wie Professor Guy de Backer (Ghent) bemerkte.

Risikoabschätzung

Die Risikoabschätzung ist eines der wichtigen Themen in der Prävention, insbesondere in der Primärprävention. Die neuen Guidelines empfehlen neben der Berechnung des Gesamtrisikos nach SCORE vereinfachte Kriterien für die Risikoabschätzung:

- 1) Patienten mit
 - ▶ kardiovaskulären Krankheiten
 - ▶ Typ 2 Diabetes oder Typ 1 Diabetes mit Mikroalbuminurie
 - ▶ Sehr hohen Werten für einzelne Risikofaktoren
 - ▶ Chronische Nierenkrankheiten sind automatisch mit sehr hohem oder mit hohem Risiko assoziiert und brauchen eine aktive Behandlung sämtlicher Risikofaktoren. Obschon chronische Nierenkrankheiten als kardiovaskulärer Risikofaktor schon länger bekannt sind, sind sie nun erstmals in die gleiche Risikokategorie wie kardiovaskuläre Krankheiten und Diabetes aufgenommen worden.

2) Für alle andern wird die Anwendung eines Risikoschätzungssystems wie SCORE zur Abschätzung des Gesamtrisikos empfohlen, da viele Personen mehrere Risikofaktoren aufweisen, die in Kombination zu unerwartet hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko führen können.

SCORE unterscheidet sich von früheren Risikoschätzungssystemen in verschiedener Hinsicht und wurde für die vorliegenden Guidelines etwas modifiziert.

Neben den bereits bekannten Risikocharts für Länder mit hohem und solchen mit niedrigem Risiko enthalten die neuen Empfehlungen eine Chart, die das relative Risiko angibt. Diese Chart dient dazu, jüngeren Personen mit relativ tiefem Risiko ihr Risiko im Vergleich zu anderen Gleichaltrigen aufzuzeigen. Die in den Charts enthaltenen Risikofaktoren sind Alter, Raucherstatus, Blutdruck und Cholesterin. Sie sind geschlechtsspezifisch.

Eine weitere Chart zeigt das Gesamtrisiko mit und ohne zusätzliche Berücksichtigung von HDL-Cholesterin und unter der Annahme von HDL-Cholesterinwerten von 0,8, 1,0, 1,2, 1,4, 1,8 mmol/l.

In einem Kommentar wird angegeben, dass das Risiko höher sein kann als das durch das SCORE-Risikoschätzungssystem errechnete: Dies ist der Fall bei

- ▶ Sozial Benachteiligten
- ▶ Sitzenden Probanden und solchen mit zentralem Übergewicht
- ▶ Patienten mit Diabetes. Die SCORE Daten deuten daraufhin, dass Frauen mit Diabetes ein fünfmal höheres Risiko haben, Männer mit Diabetes ein dreimal höheres.
- ▶ Probanden mit niedrigem HDL-Cholesterin oder Apo A1, erhöhten Triglyceriden, Fibrinogen, Homocystein, Apolipoprotein B, und Lp(a) Werten, familiärer Hypercholesterinämie, oder erhöhtem hs-CRP. Diese Faktoren deuten ein höheres Risiko bei beiden Geschlechtern, allen Altersgruppen und bei jedem Risikoniveau an.

- ▶ Asymptomatische Probanden mit präklinischer Evidenz für Atherosklerose, beispielsweise Vorhandensein von Plaques oder einer erhöhten Karotis-Intima-Media-Dicke in der Ultrasonographie.
- ▶ Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- ▶ Patienten mit einer Familienanamnese für vorzeitige KHK, was einer 1,7-fachen Zunahme bei Frauen und einer 2-fachen Zunahme bei Männern entspricht.
- ▶ Dagegen kann das Risiko niedriger sein bei denjenigen mit einem sehr hohen HDL-Cholesterinwert oder einer Familienanamnese für Langlebigkeit.

Lebensstiländerungen als erste Massnahme

Die Richtlinien setzen für das Management der Dyslipidämie erneute Betonung auf die Bedeutung des Lebensstils, einschliesslich Diät und Bewegung. „Die Rolle der Ernährung in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Wirkung von Ernährungsfaktoren auf die Lipide wurde umfassend überprüft. Lifestyle ist das Rückgrat der Behandlung und hat auch Relevanz aus ökonomischer Sicht“, sagte Professor Gabriele Riccardi, Università degli Studi in Neapel Federico II Neapel, Italien. Die Leitlinien enthalten Informationen über funktionelle Lebensmittel, und empfehlen, dass die Aufnahme von mit Phytosterol angereicherten Lebensmitteln (1–2 g/Tag) in der Ernährung bei Menschen mit erhöhtem Ge-

TAB. 3 Interventionsstrategien entsprechend dem Kardiovaskulären Gesamtrisiko und LDL-C Wert					
Kardiovaskuläres Gesamtrisiko %	LDL-C Wert				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
< 1	Keine Lipidintervention	Keine Lipidintervention	Lebensstilintervention	Lebensstilintervention	Lebensstilintervention wennn unkontrolliert, Medikamente erwägen
Evidenzklasse ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 to <5	Lebensstilintervention	Lebensstilintervention	Lebensstilintervention wennn unkontrolliert, Medikamente erwägen	Lebensstilintervention wennn unkontrolliert, Medikamente erwägen	Lebensstilintervention wennn unkontrolliert, Medikamente erwägen
Evidenzklasse ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, oder hohes Risiko	Lebensstilintervention, Medikamente erwägen*	Lebensstilintervention, Medikamente erwägen*	Lebensstiländerung und sofortige medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und sofortige medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und sofortige medikamentöse Intervention
Evidenzklasse ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 oder sehr hohes Risiko	Lebensstilintervention, Medikament erwägen*	Lebensstiländerung und sofortige medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und sofortige medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und sofortige medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und sofortige medikamentöse Intervention
Evidenzklasse ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

* Bei Patienten mit MI, sollte eine Statintherapie unabhängig vom LDL-C Spiegel erwogen werden

^a Klasse der Empfehlung

^b Evidenz Level

samtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten, die den Einsatz von cholesterinsenkenden Medikamenten nicht rechtfertigen, in Betracht gezogen werden kann.

Sekundäre Ursachen einer Dyslipidämie und die Compliance (falls der Patient bereits unter Therapie steht) sollten vor der pharmakologischen Intervention überprüft werden.

Statinbehandlung ist die erste Wahl

„Die Leitlinien haben einen ausgewogenen Ansatz bei den Behandlungsempfehlungen verwendet, unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Wirksamkeit und Sicherheit. Der behandelnde Arzt sollte die Auswahl des Statins nach der gewünschten LDL-Cholesterin-Senkung auf Basis des kardiovaskulären Gesamtrisikos treffen. Es wird anerkannt, dass die Antwort auf ein Statin variabel ist. Es wird aber eine Auftitration zur Erreichung der Zielwerte, empfohlen“, sagte Professor Taskinen, Biomedicum, Helsinki, Finland. In Bezug auf eine Überprüfung der Daten für Simvastatin 80mg äusserte sich Prof. Catapano, dass diese Dosierung nicht verschrieben werden sollte.

Von einem Sicherheitsstandpunkt aus sollten Statine, die keinen signifikanten hepatischen Metabolismus via Cytochrom P450-bezogene Enzyme durchlaufen (Pravastatin, Rosuvastatin oder das in der Schweiz nicht zugelassene Pitavastatin), bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung verschiedener Komorbiditäten in Betracht gezogen werden.

Anionenaustauscherharze oder Nikotinsäure oder ein Cholesterinabsorptionsinhibitor (Ezetimibe), entweder allein oder in Kombination mit Gallensäurebindern oder Nikotinsäure, können bei Patienten, die Statine nicht vertragen, berücksichtigt werden. Statin-Kombinationstherapie entweder mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, Gallensäurebindern oder Nikotinsäure kann erwogen werden, wenn das Ziel nicht erreicht wird.

Bei der kombinierten Dyslipidämie, die bei Hochrisiko-Patienten mit metabolischem Syndrom und Typ 2 Diabetes besonders häufig ist, ist die Erhöhung von HDL-Cholesterin und gleichzeitige Senkung der Triglyceride zusätzlich zur LDL-Cholesterin Senkung relevant. Das hohe kardiovaskuläre Risiko dieses dyslipidämischen Profils wurde bereits durch das jüngste EAS Consensus Panel-Manuskript über erhöhte Triglycerid-reiche Lipoproteine und niedriges HDL-Cholesterin, in welchem die aktuelle Evidenzbasis kritisch gewürdigt wurde, herausgestrichen (2). Die pharmakotherapeutischen Empfehlungen, die im EAS Consensus Panel gemacht wurden und die neuen ESC/EAS Richtlinien für die Behandlung der Dyslipidämie sind konsistent.

Kombinationen lipidregulierender Substanzen

Kombination von Statin mit Niacin (Nikotinsäure) oder Fibraten werden empfohlen, und wenn dies zur Senkung der Triglyceride nicht ausreichend wirksam ist, können Omega-3-Fettsäuren in Betracht gezogen werden.

Niacin/ Laropiprant kann, wie die Task Force erkennt, bei Verträglichkeitsfragen nützlich sein, insbesondere bei mit Niacin assoziiertem Flushing. Gemfibrozil sollte in Kombination mit einem Statin wegen des erhöhten Risikos für eine Myopathie vermieden werden. Die Wirksamkeit von Fenofibrat bei Patienten mit atherogener Dyslipidämie wird durch Subgruppenanalysen aus Field- und ACCORD unterstützt .

Die Richtlinien anerkennen, dass das Management der Dyslipidämie in verschiedenen klinischen Szenarien unterschiedlich sein kann. Anleitungen wurden für eine Reihe von Gruppen, einschliesslich älterer Menschen, Frauen, Kinder und Patienten mit Diabetes oder metabolischem Syndrom erstellt. Die Richtlinien sehen aber auch die Notwendigkeit für ein gutes klinisches Urteil. „Die Evidenz-Basis bei älteren Patienten ist stark, aber Komorbiditäten müssen berücksichtigt werden „sagte Prof. Olov Wiklund, Sahlgrenska Academy an der Universität Göteborg, Schweden.

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) werden als gleichwertig mit der koronaren Herzkrankheit beurteilt und LDL-Cholesterin als das primäre Ziel für die Behandlung angesehen. Statine sind die First-Line Behandlung und haben auch eine schützende Wirkung in Bezug auf die Geschwindigkeit des Nierenfunktionsverlusts und die Proteinurie. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Nierenerkrankung sollten als sehr hohes Risiko in Betracht gezogen werden und Kliniker sollten daher ein LDL-Cholesterin Ziel von <1,8 mmol/l entweder mit Statin-Monotherapie oder mit Kombinationstherapie anstreben.

Die Berücksichtigung von Informationen über die Erkennung und Behandlung von genetischen Dyslipidämien ist hilfreich. FCH (familial combined hyperlipidemia), gekennzeichnet durch hohes LDL-Cholesterin, hohe Triglyceride oder beides, wird in der klinischen Praxis oft übersehen. „Die Richtlinie ist sinnvoll, indem sie das Bewusstsein für die Prävalenz von FCH und die Notwendigkeit zur Diagnose und einer frühen Behandlung herausstreicht“, sagte Professor Catapano.

Das Thema des Fastens im Vergleich zu Nichtfasten bei Lipid-Messungen wurde in den Leitlinien ebenfalls behandelt. Auf der Grundlage der aktuellen Erkenntnisse sollte die Triglycerid-Messung nüchtern vorgenommen werden, während Gesamt-Cholesterin, Apolipoprotein B und AI und HDL-Cholesterin in nicht nüchternen Proben bestimmt werden können.

Professor Reiner University Hospital Center Zagreb stellte fest, dass die Umsetzung der Leitlinien entscheidend für ihren Erfolg ist. Tabelle 3 der Leitlinien stellt den Schlüssel zu den verschiedenen Interventionen dar. Die Ernährungsberatung sollte den örtlichen Gegebenheiten angepasst werden.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
riesen@medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Reiner Z et al., Eur Heart J 2011 [Epub ahead of print]
2. Chapman MJ et al., Eur Heart J 2011; 32:1345–61

Take-Home Message

- ◆ Lebensstiländerungen sind der erste Schritt im Management der Dyslipidämie
- ◆ Vier Niveaus werden als Basis zur Therapieentscheidung definiert:
 - Sehr hoch, hoch, moderat, tief
- ◆ Neue Akzente werden auf das Management niedriger HDL-Cholesterinwerte, der Triglyceride und der atherogenen Dyslipidämie gelegt
- ◆ Die Empfehlungen enthalten Informationen zur Diagnose und Behandlung von genetischen Dyslipidämien