

23. April 2015

---

## DGIM 2015: Lipidmanagement - Unterschiedliche Wirkmechanismen kombinieren und so kardiovaskuläres Risiko senken

**"Der Begriff "LDL-Hypothese" ist obsolet, denn heute ist unstrittig, dass LDL und Triglyzerid-reiche Lipoproteine kausal für die endotheliale Dysfunktion und Arteriosklerose sind. Ein niedriges LDL-C bedeutet ein geringes Risiko für eine Koronare Herzerkrankung (KHK). Geringes HDL hingegen ist kein kausaler Risikofaktor, sondern der Marker für das Vorhandensein Triglyzerid-reicher Lipoproteine", sagte Prof. Ulrich Laufs, Homburg/Saar auf einem Satelliten-Symposium im Rahmen des 121. DGIM in Mannheim. Um das LDL-C und somit das KHK-Risiko zu senken, reicht ein Statin meist nicht aus bzw. müsste zu hoch dosiert werden mit entsprechenden Nebenwirkungen, deshalb setzt man nach den Erkenntnissen aus der IMPROVE-IT (1)-Studie auf eine Kombination verschiedener Wirkmechanismen.**

Mit Statinen lassen sich der LDL-C-Wert senken und damit das kardiovaskuläre Risiko verringern, pro 1mM/L relativ um 22% (2). "Mit Ernährungsumstellung und Sport kann man zwar auf die Triglyzeride und das HDL Einfluss nehmen, jedoch kaum auf das LDL", so Laufs, "Gerade bei familiärer Hypercholesterinämie ist die medikamentöse Intervention die einzige zielführende Maßnahme."

Da ein Statin alleine meist nicht ausreicht, um den Zielwert\* zu erreichen, wurde die IMPROVE-IT\*\*-Studie (1) zur Sekundärprävention bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (n=18.144) aufgelegt, in der Simvastatin 40 mg und Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg miteinander verglichen wurden. "Diese Studie hat in der Zeit von 2005 bis 2014 ein Datenformat von mehr als 60.000 Patientenjahren erbracht und ist damit eine der größten und längsten Studien überhaupt", sagte Laufs. Der Vorteil der Wirkstoffkombination gegenüber dem Statin alleine sowie Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib wurden damit sehr gut belegt. "Es gab weder Signale für Neoplasien, noch für Myopathien oder Gallenblasen-assoziierte Nebenwirkungen", sagte er. Bei LDL-C-Werten >79 mg/dl konnte in der Studie Simvastatin auf 80 mg auftitriert werden; dies musste bei 27% der Patienten im Statin-Arm vorgenommen werden, im Kombi-Arm nur bei 6% (3). Anzustreben ist ein LDL-C unter 70 - der Wert im Kombi-Arm lag median bei 53,7 mg/dl, im Simvastatin-Arm bei 69,5 mg/dl.

"Besonders Diabetiker profitieren von der Kombination, sie haben eine höhere Triglyzerid-Lipoprotein-Produktion und erreichen mit Ezetimib/Simvastatin eine höhere LDL-Senkung als unter dem Statin allein. Die Publikation der präspezifizierten Subgruppenanalyse, die außerdem für Frauen und Patienten über 65 Jahre die höchsten LDL-Senkungen zeigt, wird in Kürze erscheinen." Murphy et al. (4) haben die "total events" nachverfolgt, es gab in beiden Armen 5.314 erste Ereignisse (2.742 im Statin-Arm, 2.572 im Kombi-Arm). In der Folge kam es zu insgesamt 4.231 weiteren Ereignissen (2.241 im Statin-Arm, 1.990 im Kombi-Arm mit Ezetimib/Simvastatin, p=0,007). "In Bezug auf das Verhindern kardiovaskulärer Ereignisse war die Kombination besser als das Statin allein", schloss Laufs.

Stitzel et al. (5) konnten zeigen, dass bei Genträgern mit verschiedenen inaktivierenden Mutationen im Niemann-Pick C1-like 1-Protein (NPC1L1), dem enteralen Transportprotein für Cholesterin, der mediane LDL-Wert bei den Mutationsträgern um 12 mg/dl niedriger lag als bei den Kontroll-Personen ohne diese Mutationen. Das KHK-Risiko ist bei diesen Menschen um 53% vermindert. Ezetimib greift genau an dieses Target, NPC1L1, an.

"Was man aus der IMPROVE-IT-Studie lernt, ist, dass LDL-Cholesterinsenkung per Statin das wichtigste Instrument bleibt, dass aber die Häufigkeit kardiovaskulärer Events durch Kombination mit einem anderen Wirkmechanismus weiter gesenkt werden kann. Bei der familiären Hypercholesterinämie, sehr hohem kardiovaskulären Risiko, Statinintoleranz und ähnlicher Problematik stößt der statinbasierte Ansatz an therapeutische Grenzen, daher befinden sich Alternativen zur LDL-C-Senkung in der Erprobung, zum Beispiel der PCSK-9-Antikörper, sagte Prof. Klaus Parhofer, München. Dieser wirkt als Regulator des LDL-Rezeptors und hat in Studien (mit allerdings kleinen Fallzahlen bislang) 50-60%ige LDL-Senkungen gezeigt bei weniger kardiovaskulären Ereignissen (6,7).

"Noch niedrigerer LDL-Wert heißt - in Abhängigkeit vom Absolutrisiko - noch bessere Sekundärprävention", sagte Parhofer. Das Statin allein verhindert die LDL-C-Synthese, jedoch nicht die Absorption, und bewirkt damit eine 30-45%ige Absenkung dieses Werts. Ezetimib hemmt ausschließlich die Absorption, was eine 20%ige LDL-C-Senkung bedeutet. In Kombination beider Wirkstoffe sind bis zu 60%ige LDL-C-Senkungen möglich.

"Trotz der mittlerweile umfassenden Datenlage wird die Kombination noch zu wenig eingesetzt im klinischen Alltag, und Statine allein werden aufgrund von Nebenwirkungen wie Muskelschmerzen zu gering dosiert", bemängelte er. "Der Tod jedes Menschen ist unausweichlich - den vorzeitigen Tod jedoch kann man durchaus vermeiden."

ab

**\* ESC/EAS 2011-Empfehlungen:**

**Primärer Zielwert: LDL-C <70 mg/dl und/oder >50% Absenkung vom Ausgangswert bei Patienten mit sehr hohem Risiko (nachgewiesene KHK, Diabetes, Niereninsuffizienz), Sekundäre Zielwerte sind Non-HDL-C <100 mg/dl, ApoB <80 mg/dl.**

**\*\*IMPROVE IT Studie: IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial**

**Literaturhinweise:**

- (1) Cannon CP. AHJ 2008;156:826-32
- (2) CTT (Cholesterol Treatment Trialists). Lancet 2005;366:1267-78
- (3) Blazing MA et al. AHJ 2014;168:205-12
- (4) Murphy S et al. ACC San Diego March 2015
- (5) Stiziel et al. NEJM 2014;371(22):2072-82
- (6) Blom DJ et al. NEJM 2014
- (7) Sabatine MS et al. NEJM 2014

Quelle: MSD-Symposium "Lipidtherapie up to date", Mannheim, 20.4.15