

Ab welchem Cholesterinwert soll in der Schweiz eine Behandlung erfolgen?

Nicolas Rodondi^a, Baris Gencer^a, Tinh-Hai Collet^a, Edouard Battegay^b

^a Consultations des lipides et de prévention cardiovasculaire, Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne

^b Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich, Zürich

Quintessenz

- Bei der primären Prävention hängt die Indikation zur medikamentösen Lipidsenkung von der Einschätzung des kardiovaskulären Risikos und dem LDL-Cholesterinwert ab.
- Die Behandlung mit Statinen ist für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen erwiesenermassen wirksam, speziell bei Patienten mit hohem Risiko. Weniger eindeutig ist die Evidenz für die Wirksamkeit einer medikamentösen Lipidsenkung bei Patienten mit mässigem und vor allem geringem Risiko, für die nur wenige randomisierte kontrollierte Studien vorliegen.
- Bei der Beratung von Patienten mit geringem Risiko geht es in erster Linie um die Motivation für eine gesunde Lebensweise.
- Auch an mögliche Ursachen sekundärer Formen von Dyslipidämie ist zu denken; durch deren Behandlung lässt sich das Lipidprofil u.U. verbessern.
- Die Behandlung mit Statinen ist sicher; am häufigsten sind muskuläre und hepatische Nebenwirkungen. In bestimmten Situationen, wie bei Medikamenteninteraktionen, ist spezielle Vorsicht geboten.
- Zu Kombinationstherapien verfügen wir verglichen mit Statinen allein über weniger gesicherte Daten betr. Wirksamkeit in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sowie Sicherheit.
- Häufigste familiäre Dyslipidämien sind die familiäre Hypercholesterinämie und die familiäre kombinierte Hyperlipidämie. Es ist wichtig, diese Fälle zu identifizieren, da deren Behandlung sich von derjenigen bei gewöhnlichen Formen unterscheidet.

tion kardiovaskulärer Ereignisse in der Schweizerischen Bevölkerung zu sein [4], wenn auch Daten aus prospektiven Kohortenstudien zur formellen Beurteilung der Scores in unserem Land fehlen.

Weitere Methoden wie die Bestimmung von Markern, z.B. des hochsensitiven (hs) CRP, oder die Früherfassung von Atherosklerose durch die IMT-Messung (Intima Media Thickness) oder Messung der Plaques sind in Prüfung, um die Patienten zu identifizieren, für die eine aggressivere Medikamentenbehandlung nutzbringend sein könnte. Die Verschreibung eines lipidsenkenden Medikamentes stellt nur einen Teil der Behandlung von Patienten mit Dyslipidämie dar. Therapeutische Erziehung und Motivation zu gesünderer Lebensweise sind nach wie vor entscheidend in der primären und sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

Wir schlagen im Folgenden ein Vorgehen zur Evaluation und Behandlung von Patienten mit Dyslipidämie vor, das auf wissenschaftlich gesicherter Evidenz aus randomisierten klinischen Prüfungen beruht, die als «Endpoint» die Verhütung kardiovaskulärer Ereignisse untersuchen. Diese konservative Vorgehensweise soll in der täglichen Praxis an die individuellen Verhältnisse angepasst werden, wie beispielsweise bei den familiären Dyslipidämien.

Abklärung von Dyslipidämien

Früherfassung

Die Untersuchung auf Dyslipidämie wird für alle Männer über 35 und Frauen über 45 empfohlen (Tab. 1 [↩](#)), wenn weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes, Adipositas, positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegen, bereits früher [5].

Klassifikation

Dyslipidämien können nach der für die Klinik vereinfachten Klassifikation von Frederickson in drei Gruppen eingeteilt werden:

- Hypercholesterinämie allein: Erhöhter LDL-Cholesterin-Wert (gemäss Grenzwert für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko).
- Hypertriglyzeridämie allein: erhöhte Triglyzeridwerte (≥ 5 mmol/l).
- Kombinierte Hyperlipidämie: erhöhte Werte von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden.

Erhöht heisst über dem in den Guidelines empfohlenen Grenzwert für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [4].



Nicolas Rodondi

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Industrieländern nach wie vor wichtigste Ursache von Tod und Krankheit. Bei Patienten mit bereits bestehender kardiovaskulärer Krankheit (sekundäre Prävention) ist die Wirksamkeit von Statinen erwiesen [1]. Dagegen ist deren Wert als primäre Prävention nach wie vor unsicher, wie eine Cochrane-Review kürzlich gezeigt hat [2]. Zwar kann man offenbar durch die Anwendung von Statinen bei Dyslipidämien im Rahmen der primären Prävention das Risiko koronarer Ereignisse um 28% und kardiovaskulärer Todesfälle um 17% senken, das Problem besteht darin zu bestimmen, welche der in kardiovaskulärer Hinsicht gesunden Patienten denn nun von dieser meist lebenslangen Behandlung profitieren werden [3].

Die Arbeitsgruppe «Lipide und Atherosklerose» (AGLA) empfiehlt zur Identifikation der Patienten, die von einer medikamentösen Therapie profitieren dürften, den für die Schweiz adaptierten PROCAM-Score. Dieser Score scheint ein leistungsfähiges Instrument in der Präven-

Dr. Nicolas Rodondi hat Kolloquien über die Behandlung von Dyslipidämien gehalten; einige Fortbildungsveranstaltungen wurden von pharmazeutischen Unternehmen durch Überweisung von Honoraren an die medizinische Universitätspoliklinik unterstützt.

Tabelle 1. Früherfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren gemäss Empfehlungen 2010 (aufgrund von Empfehlungen der United States Preventive Services Task Force und einer früheren Übersicht [5]).


Präventivmassnahme	Population	Häufigkeit
Messung des arteriellen Blutdrucks	Erwachsene ≥ 18 Jahre	Einmal alle zwei Jahre Einmal jährlich, wenn BD $\geq 120/80$ mm Hg
Laboruntersuchung der Lipide	Männer ≥ 35 Jahre, Frauen ≥ 45 Jahre Jüngere Erwachsene bei Vorliegen weiterer kardiovask. Risikofaktoren	Einmal alle 5 Jahre
Messung des Blutzuckers (Diabetes)	Erwachsene mit arterieller Hypertonie oder Dyslipidämie	Einmal alle 3 Jahre
Messung des BMI (Body Mass Index [kg/m ²])	Alle Erwachsenen	Einmal jährlich
Beratung zu Rauchstopp	Alle Erwachsenen	Einmal jährlich

Tabelle 2. Häufigste sekundäre Ursachen einer Dyslipidämie.

Sekundäre Hypercholesterinämie (Überschuss an LDL-Cholesterin)	Sekundäre Hypertriglyzeridämie	
Hypothyreoidismus	Alkoholismus	
Obstruktive Lebererkrankung (Cholestase)	Diabetes mellitus (hauptsächlich bei mangelhafter Kontrolle)	
Nephrotisches Syndrom	Adipositas	
Magersucht	Chronische Niereninsuffizienz	
Schwangerschaft	Medikamente, die eine mässige Erhöhung verursachen	Östrogene, Thiazide, Betablocker, Kortikosteroide, atypische Neuroleptika
	Medikamente, die eine stärkere Erhöhung verursachen	Antiproteasen (HIV-Therapie), Retinoide (Aknetherapie), Zyklosporin

Ursachen

Die häufigste Ursache von Dyslipidämien, die gewöhnliche polygene Form, besteht in einer komplexen Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Die familiären Dyslipidämien dagegen beruhen auf Vererbung dominanter oder rezessiver Gene oder aber auch auf komplexer polygener Vererbung.

Ist klar, was für eine Dyslipidämie vorliegt, muss auch nach sekundären Ursachen gesucht werden (Tab. 2 ) , denn durch deren Behandlung kann u.U. eine Normalisierung der Blutfette erreicht werden. Speziell ist bei plötzlichem Anstieg des LDL-Cholesterins und mangelndem Ansprechen auf die Therapie oder bei einem nach Alter 40 neu aufgetretenem Gesamtcholesterin von >7 mmol/l an eine Hypothyreose zu denken.

An eine familiäre Ursache ist zu denken, wenn in der persönlichen Anamnese oder der Familienanamnese vorzeitige Herz-Kreislauf-Erkrankungen (<55 Jahren bei Männern, <65 Jahren bei Frauen), bestimmte klinische Befunde wie vorzeitiger Arcus senilis an der Kornea oder Xanthome an Sehnen oder Haut oder ein stark gestörtes Lipidprofil mit einem Gesamtcholesterin >7 mmol/l, LDL >5 mmol/l oder Triglyzeriden $>5,6$ mmol/l vorliegen.


Bestimmung des kardiovaskulären Risikos und Interpretation des Lipidprofils

Für die Berechnung des kardiovaskulären Risikos wird das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Tabakkonsum, Diabetes, arterielle Hypertonie, Lipidprofil sowie positive Familienanamnese für vorzeitige Herz-Kreislauf-Erkrankung. Aufgrund der Werte des gesamten Nüchtern-Lipidprofils kann das LDL-Cholesterin mittels der Formel nach Friedewald berechnet werden.

$LDL\text{-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - HDL\text{-Cholesterin} - \text{Triglyzeride}/2,2$

Diese Formel gilt für Werte in mmol/l und ist nur anwendbar bei Triglyzeridwerten von $<4,5$ mmol/l; andernfalls kann eine Ultrazentrifugierung der Lipoproteine (UFUG) durchgeführt werden. Die direkte Messung von LDL-Cholesterin ist unzuverlässig.

Bei Diabetes oder persönlicher Anamnese von kardiovaskulären Erkrankungen (Koronarerkrankung, zerebrovaskulärer Insult, periphere Arterienerkrankung, Aneurysma der Aorta abdominalis) erübrigt sich eine Risikoberechnung. Diese Patienten gelten von vornherein als Hochrisikopatienten, und *der Zielwert für LDL-Cholesterin ist $<2,6$ mmol/l*.

Anhand der kardiovaskulären Risikofaktoren lässt sich das kardiovaskuläre Risiko mittels verschiedener Scores abschätzen. Hauptsächlich werden der «*Prospective Cardiovascular Münster Score*» (PROCAM), der amerikanische «*Framingham-Score*» und der europäische «*Systemic Coronary Risk Evaluation Score*» (SCORE) benützt. Die AGLA empfiehlt, den PROCAM in der Adaptation für die Schweiz zu verwenden (Abb. 1 ) . Dieser Score ist im Internet unter www.agla.ch abrufbar. Er berücksichtigt acht Variablen, Geschlecht, Alter, Tabakkonsum, systolischen arteriellen Blutdruck, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride und frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familienanamnese. Damit lässt sich bei Personen zwischen 35 und 65 das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse abschätzen. Dieses Risiko wird in drei Gruppen eingeteilt: gering $<10\%$, mittel $10\text{--}20\%$, hoch $>20\%$. Aufgrund der Risikokategorie wird sodann ein Zielwert für das LDL-Cholesterin definiert und die Indikation für eine lipidsenkende Therapie bestimmt. Die Risikobeurteilung aufgrund von PROCAM muss in bestimmten Situationen etwas angepasst werden. Die Bedeutung der Familienanamnese wird damit unterschätzt und wurde bei Frauen nicht formell untersucht. Trotzdem ist er für schweizerische Verhältnisse zur wirksamen Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen wohl am geeignetsten [4]. Für die Gruppe mit mittlerem Risiko wird derzeit untersucht, wie weit durch die Früherfassung der Atherosklerose (Messung der IMT oder der Plaques mittels Karotissonographie) und eine Messung von Biomarkern (hs-CRP) dazu beigetragen werden könnte, die Patienten mit hohem Risiko gezielter zu erfassen. Bisher ist ein Nutzen solcher Zusatzuntersuchungen allerdings noch nicht erwiesen. Schliesslich muss beim Entscheid für eine derart langfristige Behandlung der Patient miteinbezogen und dessen Vorlieben, Behandlungstreue sowie die Bedeutung möglicher Nebenwirkungen mitberücksichtigt werden.

1. Anzahl Punkte pro Risikofaktor in Abhängigkeit des Schweregrades		Raucher	LDL-Cholesterin (mmol/l)	2. Anzahl Punkte sämtlicher Risikofaktoren addieren		
		Nein	0	3. Absolutes Risiko für ein akutes koronares Ereignis im Verlauf von 10 Jahren in Abhängigkeit der Anzahl Punkte		
		Ja	8			
Alter (Jahre)	Systolischer arterieller Blutdruck (mm Hg)					
35–39	0	<2,59	0			
40–44	6	2,59–3,36	5			
45–49	11	3,37–4,13	10			
50–54	16	<120	0			
55–59	21	120–129	2			
60–65	26	130–139	3			
		140–159	5			
		≥160	8			
▶ Positive Familienanamnese		HDL-Cholesterin (mmol/l)	Triglyzeride (mmol/l)	10-Jahres-Risiko für die Schweiz in %		
Nein	0	<0,91	11	≥2,27	4	▶ >58 Punkte >20
Ja	4	0,91–1,16	8	1,14–1,70	2	▶ 50–58 Punkte 10–20
		1,17–1,41	5	1,71–2,27	3	▶ 42–49 Punkte 5–10
		≥1,42	0	≥2,27	4	▶ 32–41 Punkte 2–5
						▶ 25–31 Punkte 1–2
						▶ 0–24 Punkte <1
Therapeutische Zielwerte und Schwellenwerte für eine Behandlung für LDL-Cholesterin in der primären und sekundären Prävention						
Risikokategorie	Therapeutischer Zielwert für LDL-Cholesterin	Schwellenwert des LDL-Cholesterins für eine medikamentöse Behandlung nach erfolglosem nichtmedikamentösen Therapieversuch				
Hoch wie Sekundärprävention (Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen)	<2,6 mmol/l	≥2,6 mmol/l				
Mittel	<3,4 mmol/l	≥3,4 mmol/l				
Gering	<3,4 mmol/l	≥4,1 mmol/l				
Sehr gering	<4,1 mmol/l	≥4,9 mmol/l				

Abbildung 1
Risikoscore nach PROCAM, adaptiert für die Schweiz durch AGLA (AGLA: www.agla.ch und [12]).

Zusätzlich zur Verschreibung von Medikamenten muss mit allen Patienten auch über Änderungen im Lebensstil gesprochen werden. Diese sind für die primäre Prävention am allerwichtigsten. Solche Massnahmen umfassen Beratung für eine mediterrane Ernährung, vermehrte körperliche Tätigkeit (ideales Ziel: ≥5× 30 Minuten pro Woche) und Beratung für einen Rauchstopp.

Familiäre Hyperlipidämien

Die beiden in der klinischen Praxis häufigsten familiären Erkrankungen sind die familiäre Hypercholesterinämie und die familiäre kombinierte Hyperlipidämie.

Diagnostische Kriterien sind Schwere der Störung des Lipidprofils, (Gesamtcholesterin >7 mmol/l, LDL-Cholesterin >5 mmol/l oder Triglyzeride >5,6 mmol/l), manchmal Befunde wie vorzeitiger Arcus senilis, Sehnen- und Hautxanthome sowie persönliche und familiäre Anamnese von kardiovaskulären Erkrankungen, speziell, wenn diese früh aufgetreten sind. Die definitive Diagnose kann durch genetische Analyse gestellt werden (von den Krankenkassen allerdings nicht vergütet). In der Praxis lässt sich die Diagnose oft bereits aufgrund der klinischen Kriterien stellen.

Die familiäre Hypercholesterinämie (mit erhöhtem LDL-Cholesterin) wird durch eine genetische Mutation hervorgerufen, die zu einem Defizit des LDL-Cholesterin-Rezeptors führt. Am häufigsten ist die heterozygote Form (1 Fall auf 500), bei der sich im Alter von 30 bis 60 Jahren eine Koronarerkrankung manifestiert. Die homozygote Form ist deutlich seltener (1 Fall auf 1 Million). Sie ist viel schwerer, die Cholesterinspiegel steigen auf das 5- bis 7fache der Norm an, und die Koronarerkrankung manifestiert sich bereits sehr früh in den ersten beiden Jahrzehnten des Lebens.

Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie geht meist mit einer kombinierten Hyperlipidämie einher (LDL-Cholesterin und Triglyzeride erhöht), seltener auch nur mit erhöhten Triglyzeriden. Die Hypertriglyzeridämie kann sehr ausgeprägt sein und wird stark durch sekundäre Ursachen beeinflusst. Man schätzt die Prävalenz bei Erwachsenen auf 0,5 bis 2%, also 5- bis 10-mal höher als die familiäre Hypercholesterinämie. In der Anamnese ist nach Hyperlipidämien sowie vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades (Vater, Mutter, Bruder, Schwester) zu suchen. Neben kardiovaskulären Komplikationen muss auch die Gefahr einer akuten Pankreatitis im Auge behalten werden, speziell bei Triglyzeridwerten >8 mmol/l.

Die Kriterien für eine medikamentöse Behandlung dieser Erkrankungen sind umstritten; randomisierte klinische Prüfungen mit kardiovaskulären Ereignissen als Studienendpunkt bei diesen Patienten fehlen. Kohortenstudien zeigen, dass tiefe Werte von LDL-Cholesterin mit einer höheren Überlebensrate einhergehen und dass die üblichen Risiko-Scores bei diesen Fällen das kardiovaskuläre Risiko stark unterschätzen; diese Scores sind in dieser Situation nicht brauchbar.

Im Gegensatz zu den Amerikanern, welche eine aggressive lipidsenkende Medikamententherapie oft bereits ab dem 12. Lebensjahr empfehlen, besteht ein etwas differenzierteres Vorgehen darin, die Indikation je nach Schweregrad der Dyslipidämie, der Familienanamnese, weiteren Risikofaktoren und manchmal aufgrund der Resultate von Untersuchungen auf Atherosklerose (beispielsweise Erfassung atheromatöser Plaques) zu stellen [6]. Spezialisten auf dem Gebiet der Lipide können bei der Betreuung dieser komplexen Fälle hilfreich sein.

Behandlung mit Statinen

Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stellen die wirksamste Behandlung eines Überschusses an LDL-Cholesterin dar (Tab. 3). Auf dem Schweizer Markt

Tabelle 3. Wahl des lipidsenkenden Medikaments (adaptiert nach AGLA: www. agla.ch).

Umstände	Reine Hypercholesterinämie (erhöhtes LDL-Cholesterin)	Kombinierte Hyperlipidämie	Starke Hypertriglyzeridämie (TG \geq 5 mmol/l)
Erste Wahl	Statine (geordnet nach Wirkungsstärke) Fluvastatin Pravastatin Simvastatin Atorvastatin Rosuvastatin	Statine (geordnet nach Wirkungsstärke) Fluvastatin Pravastatin Simvastatin Atorvastatin Rosuvastatin	Lebensstil
Alternativen (bei Unverträglichkeit oder Medikamenteninteraktion)	Ezetimib Resine Nikotinsäurederivate Eventuell einen Lipidspezialisten beiziehen	Fibrate Nikotinsäurederivate Fischöle Eventuell einen Lipidspezialisten beiziehen	Fibrate Nikotinsäurederivate Statine Eventuell einen Lipidspezialisten beiziehen
Kombination in Fällen, wo der therapeutische Zielwert verfehlt wurde	Statine + Ezetimib Statine + Resine Eventuell einen Lipidspezialisten beiziehen	Statine + Ezetimib Fibrate + Ezetimib (Statine + Fibrate)* Eventuell einen Lipidspezialisten beiziehen	Einen Lipidspezialisten beiziehen Ultrazentrifugation der Lipoproteine (UFUG), sofern TG >4,5 mmol/l

* Vorsicht: Gefahr einer Myopathie, speziell mit Gemfibrozil.

Tabelle 4. Preise der Statine in der Schweiz.

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung	Preis pro Tablette (berechnet anhand der grössten Packung)
Fluvastatin	Fluvastatine Sandoz mite®	20 mg	0.56 CHF (98 Tabl.)
	Fluvastatin Sandoz®	40 mg	0.80 CHF (98 Tabl.)
	Fluvastatine Sandoz Retard®	80 mg	1.03 CHF (98 Tabl.)
	Fluvastatin-Teva®	20 mg	0.52 CHF (98 Tabl.)
	Fluvastatin-Teva®	40 mg	0.74 CHF (98 Tabl.)
	Fluvastatin-Teva Retard®	80 mg	1.02 CHF (100 Tabl.)
	Lescol mite®	20 mg	0.67 CHF (98 Tabl.)
	Lescol®	40 mg	0.99 CHF (98 Tabl.)
	Lescol Retard®	80 mg	1.27 CHF (98 Tabl.)
Pravastatin	Mevalotin®	20 mg	0.78 CHF (100 Tabl.)
	Mevalotin Forte®	40 mg	1.01 CHF (100 Tabl.)
	Pravalotin-Mepha®	20 mg	0.78 CHF (100 Tabl.)
	Pravalotin-Mepha®	40 mg	1.01 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatin Actavis®	20 mg	0.61 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatin Actavis®	40 mg	0.82 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatin-Cimex®	10 mg	0.42 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatin-Cimex®	20 mg	0.61 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatin-Cimex®	40 mg	0.82 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatin 1 A Pharma®	20 mg	0.61 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatin 1 A Pharma®	40 mg	0.94 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatine Axapharm®	20 mg	0.61 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatine Axapharm®	40 mg	0.82 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatine Helvepharm®	20 mg	0.77 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatine Helvepharm®	40 mg	0.98 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatine Sandoz®	20 mg	0.64 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatine Sandoz®	40 mg	1.01 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatine Streuli®	20 mg	0.69 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatine Streuli®	40 mg	0.91 CHF (100 Tabl.)
	Pravastatin-Teva®	20 mg	0.64 CHF (100 Tabl.)

sind 5 Wirkstoffe zur LDL-Cholesterinsenkung mit verschieden starker Wirkung erhältlich. Es existieren verschiedene Generika für Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin, wogegen für Rosuvastatin und Atorvastatin gegenwärtig auf dem Schweizer Markt nur das jeweilige Originalpräparat verfügbar ist. Die Tageskosten für die Behandlung mit einigen Medikamenten zeigt Tabelle 4 [↩](#).

Die verschiedenen Metaanalysen in der Literatur zeigen eine Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse um etwa ein Drittel. Allerdings ist der absolute Gewinn durch diese Behandlung bei Patienten mit hohem Risiko höher, d.h., in derartigen Fällen müssen zur Verhütung eines Ereignisses weniger Patienten behandelt werden (*number needed to treat [NNT]*). Beispielsweise beträgt bei Patienten mit einem geschätzten absoluten Risiko von 20% der NNT 17, während dieser bei einem absoluten Risiko von 1% 333 betragen würde. So gesehen müsste man sich in erster Linie auf Patienten mit hohem Risiko konzentrieren. In absoluten Zahlen gesehen machen die kardiovaskulären Zwischenfälle bei Hochrisikopatienten allerdings nur einen geringen Anteil an allen Ereignissen aus, die allermeisten treten bei Patienten mit mittlerem oder tiefem Risiko auf, die den Grossteil der Population ausmachen (Präventionsparadox).

Häufigkeit der Nachkontrollen des Lipidprofils nach Beginn der Behandlung je nach Umständen:

- Nach einem akuten Koronarsyndrom, einem zerebrovaskulären Insult oder einer Gefässoperation sollte eine Kontrolle nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgen (vor Ablauf dreier Monate sind die Lipidwerte verfälscht und nicht interpretierbar);
- Bei ambulanter Behandlung eine Kontrolle nach 6 Wochen vorsehen, dann nach 6 und 12 Monaten;
- Bei stabilen Werten unter der Behandlung danach jährliche Kontrollen;

Wird das Behandlungsziel nicht erreicht, ist eine Dosissteigerung oder ein Wechsel auf ein stärker wirksames Statin zu erwägen, nachdem man sich vergewissert hat,

Fortsetzung von Tabelle 4. Preise der Statine in der Schweiz.

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung	Preis pro Tablette (berechnet anhand der grössten Packung)
Pravastatin	Pravastatin-Teva®	40 mg	0.96 CHF (100 Tabl.)
	Pravastax®	20 mg	0.78 CHF (100 Tabl.)
	Pravastax®	40 mg	1.01 CHF (100 Tabl.)
	Pravatine®	10 mg	0.44 CHF (100 Tabl.)
	Pravatine®	20 mg	0.78 CHF (100 Tabl.)
	Pravatine®	40 mg	1.01 CHF (100 Tabl.)
	Selipran®	20 mg	1.19 CHF (100 Tabl.)
	Selipran®	40 mg	1.53 CHF (100 Tabl.)
Simvastatin	Simcora®	20, 40, 60, 80 mg	0.97 CHF (100 Tabl.)
	Simvasine Spirig®	20 mg	0.99 CHF (98 Tabl.)
	Simvasine Spirig®	40 mg	0.99 CHF (98 Tabl.)
	Simvasine Spirig®	80 mg	1.00 CHF (98 Tabl.)
	Simvast®	20 mg	0.69 CHF (98 Tabl.)
	Simvast®	40 mg	0.99 CHF (98 Tabl.)
	Simvastatin Actavis®	20, 40, 80 mg	0.81 CHF (98 Tabl.)
	Simvastatine 1 A Pharma®	20, 40 mg	0.90 CHF (100 Tabl.)
	Simvastatine Helvepharm®	20, 40, 80 mg	0.90 CHF (100 Tabl.)
	Simvastatine Streuli®	20 mg	0.68 CHF (98 Tabl.)
	Simvastatine Streuli®	40 mg	0.97 CHF (98 Tabl.)
	Simvastatin-Teva®	20 mg	0.64 CHF (100 Tabl.)
	Simvastatin-Teva®	40 mg	0.90 CHF (100 Tabl.)
	Simvastatin-Teva®	80 mg	0.92 CHF (98 Tabl.)
	Simvastin-Mepha®	10 mg	0.60 CHF (100 Tabl.)
	Simvastin-Mepha®	20, 40, 80 mg	0.97 CHF (100 Tabl.)
	Zocor®	20, 40, 80 mg	1.15 CHF (98 Tabl.)
	Atorvastatin	Sortis®	10, 20, 40, 80 mg
Rosuvastatin	Crestor®	5 mg	1.33 CHF (100 Tabl.)
	Crestor®	10 mg	1.49 CHF (100 Tabl.)
	Crestor®	20 mg	2.09 CHF (100 Tabl.)


Adaptiert nach www.pharmavista.net. Die Statine sind nach Wirkungsstärke und anschliessend alphabetisch sortiert. Die Preise sind auf die zweite Kommastelle gerundet.


dass der Patient die Behandlung richtig durchführt. Was Kombinationstherapien anbelangt, ist die Datenlage zur langfristigen Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse und Sicherheit sowohl bei Fibraten, Ezetimib und Niacin weniger gut [7]. Eine derartige Kombinationstherapie kann man in speziellen Situationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko erwägen, wie familiären Dyslipidämien oder Hochrisikopatienten, die Statine nicht gut vertragen. Die IMPROVE-IT-Studie, deren Resultate etwa 2013 publiziert werden sollten, wird mehr Gewissheit über die Wirksamkeit der Kombination Simvastatin und Ezetimib bezüglich Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom bringen.

Nebenwirkungen der Statine

Die Medikamentenklasse der Statine zeichnet sich durch hohe Sicherheit und befriedigende Verträglichkeit aus.

Häufigste Nebenwirkungen sind Veränderungen der Leberwerte [8] und diffuse Myalgien [9]. Die Prävalenz von Myalgien wird auf 5–10% der Patienten geschätzt und ist der häufigste Grund für einen Therapieabbruch (in über 25% der Fälle bis zum 6. Monat). Nach zwei Jahren nehmen im Rahmen der primären Prävention lediglich 25% der Patienten ihr Medikament weiterhin ein gegenüber 40% nach Koronarsyndrom [10].

Tabelle 5  zählt Risikofaktoren für Nebenwirkungen von Statinen und Medikamenteninteraktionen speziell mit Gemfibrozil auf. Letzteres darf nicht mit Statinen zusammen verwendet werden.

Die Muskelschädigung unter Statinbehandlung kann aufgrund der Kreatinkinaseerhöhung (CK) gemäss den Empfehlungen der AHA/NHLBI (American Heart Association und National Heart, Lung and Blood Institute) in drei Gruppen eingeteilt werden. Wir schlagen folgendes Vorgehen vor (Abb. 2 ):

- Bei *Myalgien* (Muskelschmerzen ohne CK-Erhö-
hung) kann das Statin je nach Verträglichkeit weiter
gegeben werden. Je nach Verlauf kann eine Dosis-
reduktion in Frage kommen.
- Bei *Myositis* (Muskelbeschwerden mit Muskel-
schwäche und mässiger CK-Erhö-
hung von <10fachen Wert der oberen Normgrenze) wird empfo-
hlen, die Statindosierung zu reduzieren und die
Entwicklung der Symptome und der Cholesterin-
werte während zweier Wochen zu beobachten. Bei
unerträglichen Schmerzen Statine absetzen.
- Eine *Rhabdomyolyse* (muskuläre Symptome mit signi-
fikanter Erhöhung der CK auf >10fachem Wert der
oberen Normgrenze) stellt eine schwere Komplikation
dar, die Grund für eine Hospitalisation sein kann.
Manchmal wird eine Dialyse nötig, oder die Rhabdo-
myolyse kann gar zum Tod führen. Es wird empfo-
hlen, die Therapie abzusetzen. In der Folge darf man
ein anderes Statin niedrig dosiert unter regelmässiger
Überwachung der CK und der Lipidwerte versuchen.

Die Therapie kann zu Beginn die Manifestation einer vorbestehenden (erworbenen oder genetischen) Myopathie begünstigen. In diesen Fällen sind CK und TSH zu kontrollieren und eine klinische Untersuchung vorzunehmen. Eine neurologische Untersuchung kann bei persistierenden Beschwerden oder Defiziten nach Therapieende nützlich sein.

Es gibt nur wenige randomisierte Studien zum Problem der Muskelschmerzen [9]. Aufgrund kleiner Studien scheint es, dass niedrig dosiertes Rosuvastatin und Fluvastatin weniger muskuläre Symptome hervorrufen als andere Statine. Eine Einnahme nur jeden zweiten Tag scheint zu weniger Nebenwirkungen zu führen, aber es fehlen Daten zur langfristigen Wirksamkeit dieser Vorgehensweise zur kardiovaskulären Prophylaxe. AHA und NHLBI empfehlen eine CK-Messung vor Therapiebeginn [9], auch wenn das in der Praxis in erster Linie in Risikosituationen sinnvoll ist.

Die Leberverträglichkeit der Statine ist gut; Fälle von fulminanten Hepatitiden sind äusserst selten (2 Fälle auf 1 Million behandelte Patienten pro Jahr) [8]. Manchmal sieht man eine leichte Veränderung der Leberwerte (ALAT-Erhö-
hung auf das 2–3fache des Normalwerts, geschätzte Inzidenz 0 bis 3%), die klinisch asymptomatisch sind.

tisch ist und meist in den ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn auftritt, dies häufiger bei hohen Statindosen. Der Spontanverlauf ist im Allgemeinen günstig. Die Meinungen über eine Überwachung der Leberenzyme in der Praxis sind geteilt: Ein guter Kompromiss scheint uns, die Werte in Risikosituationen (chronische Hepatitis, Risikoalkoholkonsum oder Gefahr von Medikamenteninteraktionen) zu kontrollieren. Wenn der ALAT-Wert um mehr als das Dreifache der Norm ansteigt, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder sogar das

Absetzen der Behandlung, und es sollte nach weiteren möglichen Ursachen dieser Störung gesucht werden. Bei Lebererkrankungen sollten Statine bei starker Cholestase, akuter hepatozellulärer Insuffizienz sowie dekompensierter Zirrhose gemieden werden, wogegen eine kompensierte Zirrhose oder eine NASH (non-alcoholic steatohepatitis) keine absolute Kontraindikation darstellen.

Komplexere Situationen

In bestimmten Situationen ist spezielle Vorsicht geboten, oder es drängt sich eine andere als die in Abbildung 1 dargestellte Vorgehensweise auf.

- Bei relativer Kontraindikation gegen Statine (Hepatopathie, Nephropathie, Risiko medikamentöser Interaktionen).
- Erhöhtes Nebenwirkungsrisiko (Tab. 5).
- Verdacht auf familiäre Dyslipidämie (Gesamtcholesterin >7 mmol/l, LDL >5 mmol/l oder Triglyzeride $>5,6$ mmol/l, vorzeitiger Arcus senilis, Sehnen- oder Hautxanthome, positive PA oder FA für vorzeitige vaskuläre Erkrankungen); die wichtigsten dieser Erkrankungen wurden oben beschrieben.
- Bei Triglyzeriden von >8 mmol/l (Risiko einer akuten Pankreatitis).
- Therapierefraktäre Dyslipidämie.
- Auf nichtmedikamentöse Behandlung nicht ansprechende Hypertriglyzeridämie.

In solchen Situationen kann eine Beratung durch einen Lipidspezialisten nützlich sein.

Korrespondenz:

PD Dr Nicolas Rodondi
 Responsable des Consultations des Lipides et de Prévention Cardiovasculaire
 Polyclinique Médicale Universitaire
 Bugnon 44
 CH-1011 Lausanne
nicolas.rodondi@hosvpd.ch

Ab 1. Oktober 2011:
 Chefarzt/Leiter der Medizinischen Poliklinik
 Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin
 Inselspital
 Universitätsspital Bern
 CH-3010 Bern
Nicolas.Rodondi@insel.ch

Empfohlene Literatur

- Nanchen D, Chiolero A, Cornuz J, Marques-Vidal PM, Firmann M, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Rodondi N. Cardiovascular risk estimation and eligibility for statins in primary prevention comparing different strategies. *Am J Cardiol.* 2009;103(8):1089–95.
- Cornuz J, Auer R, Senn N, Guessous I, Rodondi N. [Prevention and screening in adults: trends in 2010]. *Rev Med Suisse.* 2010;6(273):2276, 2278–80, 2275–82.
- Ghali WA, Rodondi N. HDL cholesterol and cardiovascular risk. *BMJ.* 2009;338:a3065.
- Brosteaux C, Ruiz J, Buclin T, Kuntzer T, Rodondi N. [Statins and muscular side-effects]. *Rev Med Suisse.* 2010;6(239):510, 512–4, 516–7.
- Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation.* 2004;09(23 Suppl 1):III50–7.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Tabelle 5. Risikofaktoren für Nebenwirkungen (muskuläre und hepatische) von Statinen (nach [11]).

Faktoren in Zusammenhang mit dem Patienten	Höheres Alter (vor allem >80 Jahre) Chronische Erkrankung (Nieren- oder Leberinsuffizienz)
Faktoren in Zusammenhang mit der Behandlung	Anfangsstadium der Behandlung (erste 3 Monate) Hohe Dosis
Medikamenteninteraktionen	Inhibitoren von Cytochrom-P450 3A4: Antibiotika (<i>Makrolide</i>), Medikamente gegen Pilze (<i>Ketoconazol</i> , <i>Fluconazol</i>), Proteaseinhibitoren, Antiarrhythmika (<i>Amiodaron</i> , <i>Diltiazem</i> , <i>Verapamil</i>), Immunsuppressiva (<i>Zyklosporin</i> , <i>Tacrolimus</i>) Inhibitoren von Cytochrom-P450 2C9: Medikamente gegen Pilzerkrankungen (<i>Fluconazol</i>)
Gleichzeitige Einnahme weiterer lipidsenkender Medikamente	Niacin Fibrate (<i>Gemfibrozil</i> $>$ <i>Bezafibrat</i> = <i>Fenofibrat</i>)

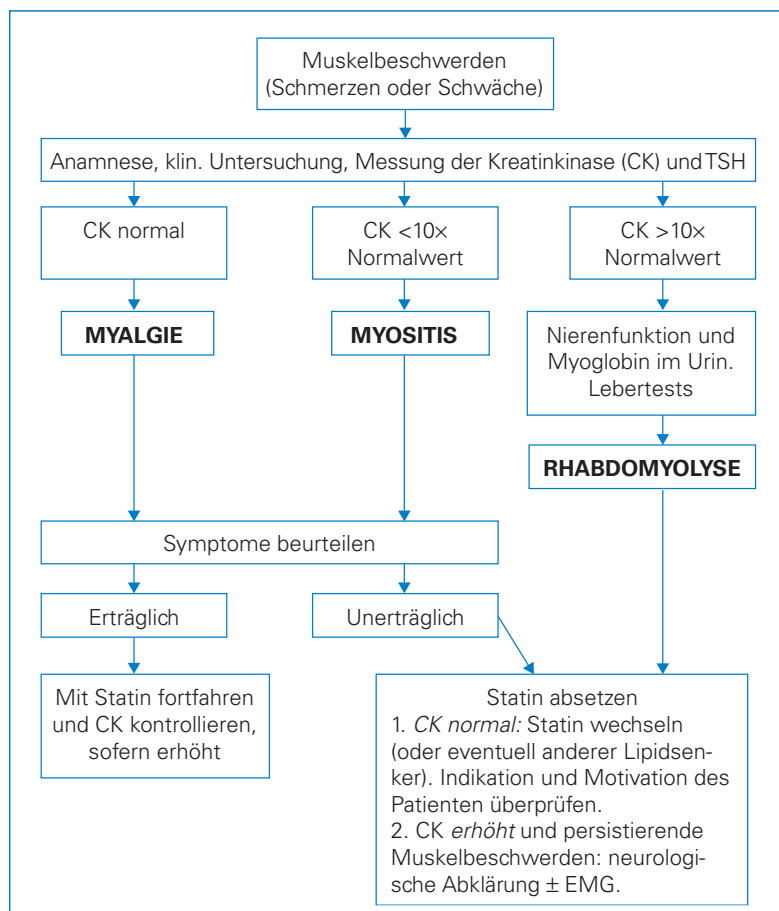


Abbildung 2

Vorschlag für einen Algorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Muskelbeschwerden und Erhöhung der Kreatinkinase (CK) unter Statinbehandlung (adaptiert nach [9, 13]).

Quels niveaux de cholestérol devrait-on traiter en Suisse? /

Ab welchem Cholesterinwert soll in der Schweiz eine Behandlung erfolgen?

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2007; 14(Suppl 2):S1–113.
- 2 Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011;(1):CD004816.
- 3 Deckers JW, Blumenthal RS. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2011;342:d1048.
- 4 Nanchen D, Chiolero A, Cornuz J, Marques-Vidal PM, Firmann M, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Rodondi N. Cardiovascular risk estimation and eligibility for statins in primary prevention comparing different strategies. *Am J Cardiol*. 2009;103(8):1089–95.
- 5 Cornuz J, Auer R, Senn N, Guessous I, Rodondi N. Prevention and screening in adults: trends in 2010. *Rev Med Suisse*. 2010;6(273):2276, 2278–80, 2275–82.
- 6 Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? *Br J Gen Pract*. 2009;59(567):773–6.
- 7 Ghali WA, Rodondi N. HDL cholesterol and cardiovascular risk. *BMJ*. 2009;338:a3065.
- 8 Stoll D, Darioli R, Rodondi N. Lipid-lowering therapies and liver enzymes. *Kardiologische Medizin*. 2009;12(9):239–44.
- 9 Brosteaux C, Ruiz J, Buclin T, Kuntzer T, Rodondi N. [Statins and muscular side-effects]. *Rev Med Suisse*. 2010;6(239):510, 512–14, 516–17.
- 10 Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462–7.
- 11 Bellosto S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004;09(23 Suppl 1):III50–7.
- 12 Pasche O, Pache S, Cornuz J, Darioli R, Rodondi N. [How to apply clinical guidelines in medical practice? The example of dyslipidemia]. *Rev Med Suisse*. 2008;4(148):662–5.
- 13 Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008;337:a2286.