

Diagnostik, Behandlung und wirtschaftliche Verordnung bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen

Diagnosics, Treatment and Economic Prescribing in Patients with Dyslipidemias

Michael M. Kochen¹, Andreas Sönnichsen², Norbert Donner-Banzhoff³

Zusammenfassung: Die häufigste Fettstoffwechselstörung in Deutschland ist die Hypercholesterinämie. Die Therapieindikation richtet sich in erster Linie nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko (u. a. abhängig von Alter, arterieller Hypertonie, HDL-Cholesterin, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, positiver Familienanamnese) und damit dem zu erwartenden klinischen Nutzen für den Patienten.

Die Therapie der Fettstoffwechselstörungen erfolgt vorzugsweise diätetisch und durch vermehrte körperliche Aktivität. Das individuelle Risiko des Patienten bestimmt, ob zusätzlich eine Arzneitherapie erfolgen muss. Dabei geht es weniger um die Korrektur der meist asymptomatisch erhöhten Lipidwerte als vielmehr um die Absenkung des kardiovaskulären Risikos. Diese Risikoreduktion ist für die Statine und hier für Simvastatin mit Abstand am besten dokumentiert. Die Verordnung einer Standarddosis eines Statins (z. B. Simvastatin 20–40 mg/Tag, einmal abends eingenommen) ohne weitere Lipid-Kontrollen oder Dosisanpassungen („Fire-and-forget“-Strategie) erscheint nach der gegenwärtigen Datenlage als pragmatischer und sinnvoller Ansatz.

In der Primärprävention (also ohne bestehende kardiovaskuläre Krankheitsmanifestationen) wird die Behandlungsindikation in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko gestellt. Hingegen besteht bei Patienten in der Sekundärprävention (d. h. mit bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen) eine Indikation unabhängig vom Cholesterinausgangswert. Auch bei Patienten mit primären Hypercholesterinämien ist eine Langzeittherapie uneingeschränkt indiziert.

Schlüsselwörter: Fettstoffwechselstörung, kardiovaskuläres Risiko, Cholesterin, Primärprävention, Sekundärprävention

Summary: Hypercholesterolemia is the most frequent dyslipidemia in Germany. Indication for treatment is based upon total cardiovascular risk (dependent on age, hypertension, HDL-cholesterol, nicotine use, diabetes mellitus, positive family history) and the expected benefit for affected patients.

Treatment primarily comprises diet and physical exercise. Complementary drug therapy might be added according to the individual patient risk. Its primary goal is to decrease cardiovascular risk rather than lowering elevated lipid values. Risk reduction is best documented for statins and among this group for simvastatin. A sensible and pragmatic approach appears to be the “fire-and-forget” strategy prescribing an evening dose of 20–40 mg simvastatin without further lipid controls or change of dosage.

Treatment indication in primary prevention depends on total cardiovascular risk. In secondary prevention, however, the indication is independent from any cholesterol values. Long-term treatment also should be offered to all patients with primary hypercholesterolemia.

Keywords: dyslipidemia, cardiovascular risk, cholesterol, primary prevention, secondary prevention

¹ Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Göttingen

² Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

³ Abteilung Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin, Universität Marburg

Peer reviewed article eingereicht: 12.02.2010, akzeptiert: 20.02.2010

DOI 10.3238/zfa.2010.0099

Hintergrund

Unter dem Begriff Fettstoffwechselstörung werden eine Reihe definierter, genetisch bedingter Stoffwechselerkrankungen und zahlreiche multifaktoriell bedingte Befundkonstellationen bezüglich der Serumlipide und Lipoproteine zusammengefasst. Insbesondere bei den Letzteren ist es eigentlich nicht gerechtfertigt, von einer „Störung“ zu sprechen, da die Grenzwerte zwischen Normalbefund und krankhafter Abweichung auf Basis älterer epidemiologischer Beobachtungen mit einer gewissen Willkür festgelegt wurden. Eine Abweichung von diesen sogenannten „Normalwerten“ ist nicht ausreichend sensitiv für das Vorliegen einer Erkrankung.

Die in den folgenden Abschnitten angegebenen konventionellen Grenzwerte müssen also kritisch hinterfragt werden. Die Daten aus großen Studien mit klinisch relevanten Endpunkten legen nahe, die Indikation für eine medikamentöse Lipidsenkung nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko und damit dem zu erwartenden klinischen Benefit für den Patienten und weniger nach Grenzwerten des klinischen Labors zu stellen.

Bei den Fettstoffwechselstörungen unterscheidet man zwischen Hyper- und Dyslipoproteinämien. Eine Hyperlipoproteinämie bezeichnet eine Erhöhung der Lipide (Cholesterin und/oder Triglyceride) im Serum. Bei einer Dyslipoproteinämie ist das Verhältnis von Lipiden zu Lipoproteinen oder das Verhältnis der Lipoproteinklassen untereinander gestört.

Definition/Pathophysiologie

Je nach Nahrungszusammensetzung werden 0,3–1 g Cholesterin von außen zugeführt, wovon jedoch nur etwa 50 % resorbiert werden. Der größere Anteil des Cholesterins im menschlichen Körper stammt also aus der endogenen Biosynthese, deren Schlüsselenzym die HMG-CoA-Reduktase ist. Die Elimination von Cholesterin ist dem menschlichen Körper nur in sehr beschränktem Umfang möglich. Eine Hypercholesterinämie kann sowohl durch eine gesteigerte Aufnahme aus dem Darm als auch durch eine vermehrte endogene Produk-

tion entstehen. Zu Letzterer kommt es vor allem bei einer Fehlfunktion der Aufnahme von LDL in den Hepatozyten, was letztlich zu einer Steigerung der HMG-CoA-Reduktase-Aktivität und somit zur De-novo-Synthese von Cholesterin führt.

Die Triglyceride oder Neutralfette sind wichtige Energieträger, für die es wie für das Cholesterin einen exogenen und einen endogenen Stoffwechselweg gibt. Der Abbau der Triglyceride erfolgt durch die lipolytische Spaltung in freie Fettsäuren und Glycerin. Hypertriglyceridämien können durch eine Steigerung der VLDL-Produktion der Leber oder durch einen verminderten Abbau bedingt sein.

Einteilung/Klassifikation

Man teilt die Fettstoffwechselstörungen deskriptiv in 3 Klassen ein (jeweils nüchtern gemessene Werte):

1. Hypercholesterinämie: Cholesterin > 200 mg/dl, Triglyceride < 150 mg/dl
2. Hypertriglyceridämie: Triglyceride > 150 mg/dl, Cholesterin < 200 mg/dl
3. Kombinierte Hyperlipidämie: Cholesterin > 200 mg/dl und Triglyceride > 150 mg/dl

Hypercholesterinämie

In Deutschland weisen 72,6 % der erwachsenen Männer und 74,9 % der Frauen einen Cholesterinspiegel > 200 mg/dl auf. Diese Zahlen machen deutlich, dass es wenig sinnvoll ist, die Hypercholesterinämie in dieser Weise zu definieren. Selbst sehr hohe Cholesterinspiegel verursachen keine Beschwerden und eine Assoziation zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel und dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung liegt auch bereits bei niedrigeren Werten vor. Die Höhe des individuellen Risikos ist aber neben dem Cholesterinspiegel von vielen weiteren Faktoren abhängig. Eine Therapieindikation hängt vom kardiovaskulären Gesamtrisiko ab und lässt sich allenfalls bei Extremwerten im Falle einer seltenen genetischen Störung (s. u.) aus dem Cholesterinspiegel alleine ableiten.

In den meisten Fällen sind „erhöhte“ Cholesterinspiegel polygen determiniert. Begünstigend wirken eine fettreiche Ernährung (besonders gesättigte Fettsäu-

ren) und mangelnde körperliche Aktivität. Neben dieser polygenen Hypercholesterinämie werden eine Reihe primärer Störungen unterschieden, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Bei Hypothyreose, nephrotischem Syndrom, Cholestase, Anorexia nervosa und anderen Erkrankungen kann es zu einer sekundären Hypercholesterinämie kommen.

Hypertriglyceridämie

Verlässliche epidemiologische Daten zur Hypertriglyceridämie liegen für Deutschland nicht vor. In den USA wurde im National Health and Nutrition Survey 1999–2000 bei einem Grenzwert von 150 mg/dl eine Prävalenz von 35,6 % bei erwachsenen Männern und von 29,9 % bei Frauen dokumentiert. Ähnlich wie bei der Hypercholesterinämie liegt nur in seltenen Fällen eine definierte Krankheitsentität zugrunde. In den meisten Fällen sind die „erhöhten“ Spiegel polygen und durch Ernährungsverhalten bedingt. Es besteht eine deutliche Assoziation zum metabolischen Syndrom sowie zu Übergewicht und Alkoholabusus. Nur in seltenen Fällen handelt es sich um echte primäre Hypertriglyceridämien.

Kombinierte Hyperlipidämie

Legt man die oben genannten Grenzwerte und Prävalenzen von Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie zugrunde, ist auch mit einer sehr hohen Prävalenz einer kombinierten Hyperlipidämie zu rechnen. Exakte Prävalenzahlen hierzu liegen jedoch nicht vor. Auf die seltenen primären Störungen einer kombinierten Hyperlipidämie wird an dieser Stelle nicht eingegangen. Sekundäre kombinierte Hyperlipidämien kommen beim nephrotischen Syndrom vor.

Diagnostik

Die Diagnostik der Hyperlipidämien besteht in erster Linie in der Bestimmung von Cholesterin und Triglyceriden im Serum. Ergänzend kann das HDL-Cholesterin bestimmt und das LDL-Cholesterin mit Hilfe der Friedewald-Formel ($\text{LDL-Cholesterin} = \text{Cholesterin} - \text{Triglyceride}/5 - \text{HDL-Cholesterin}$) errechnet werden, um die Abschätzung des kardio-

Erkrankung	Häufigkeit	Ursache	Lipidwerte	Symptome und Risiko	Alter für klinische Manifestation
familiäre Hypercholesterinämie	heterozygot 1 : 500, homozygot 1 : 1000000	autosomal dominant vererbter LDL-Rezeptordefekt (Mutationen auf Chromosom 19, mind. 5 genetische Typen bekannt)	Cholesterin meist > 300 mg/dl LDL-Cholesterin > 250 mg/dl Triglyceride normal	Sehnenxanthome, Arcus lipoides, sehr hohes Arterioskleroserisiko	Kindesalter
familiär defektes Apolipoprotein B 100	heterozygot 1 : 750	Punktmutation des Apolipoproteins B mit verminderter Bindungsfähigkeit an den LDL-Rezeptor	Cholesterin > 250 mg/dl LDL-Cholesterin > 200 mg/dl Triglyceride normal	deutlich erhöhtes Arterioskleroserisiko	frühes Erwachsenenalter
Apolipoprotein E 4/4	selten	homozygot vorliegende Punktmutation des Apolipoproteins E	Cholesterin > 200 mg/dl LDL-Cholesterin > 160 mg/dl Triglyceride normal	deutlich erhöhtes Arterioskleroserisiko	Erwachsenenalter

Tabelle 1 Primäre Hypercholesterinämien.

vaskulären Risikos zu präzisieren. Dabei ist zu beachten, dass sich bei Triglyceridwerten > 400 mg/dl und bei der familiären Dysbetalipoproteinämie falsche Werte ergeben und die Formel daher in diesen Fällen nicht angewendet werden kann. Im Internet finden sich verschiedene Adressen zur entsprechenden Berechnung (z. B. www.labor-clotten.de/Friedewald-Formel.348.0.html; www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=24&Itemid=55).

Familienanamnese, eventuell vorliegende Symptome und Befunde (Chylomikronämiesyndrom, Sehnenxanthome) und sehr hohe Werte ergeben Hinweise auf primäre Störungen. Eine weitere Labordiagnostik ist nur selten erforderlich.

Behandlung

Im Vordergrund der Therapie der Fettstoffwechselstörungen stehen diätetische Maßnahmen und vermehrte körperliche Aktivität. Ob zusätzlich eine Arzneitherapie erfolgen muss, wird in erster Linie durch das individuelle Risiko des Patienten bestimmt.

Therapieindikation, Therapieziel und therapeutisches Vorgehen hängen entscheidend von der Art der Stoffwechselstörung und deren Auswirkung auf das gesundheitliche Risiko für den Pa-

tienten ab. Zunächst muss hier zwischen den seltenen primären, den sekundären und den polygenen/ernährungsbedingten Formen unterschieden werden.

Primäre Hypercholesterinämie

Diese Formen (siehe Tabelle 1) sind mit einem erheblichen Arterioskleroserisiko behaftet. Die Penetranz ist allerdings unvollständig, sodass sich für den Patienten nicht sicher voraussagen lässt, wie hoch das individuelle kardiovaskuläre Risiko ist. Die gängigen Risikorechner (z. B. ARRIBA, SCORE, PROCAM) sind nicht anwendbar, da die Erkrankungen zu selten sind, um sich in den Studienergebnissen niederzuschlagen, die den Risikoformeln zugrunde liegen. Eine positive Familienanamnese (z. B. ein Myokardinfarkt im Alter unter 50 Jahren) gibt hier möglicherweise einen wichtigen Hinweis auf ein hohes Risiko.

Wahrscheinlich profitieren die meisten Patienten mit primärer Hypercholesterinämie von einer frühzeitig einsetzenden Dauertherapie mit Statinen. Prospektive kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten liegen für diese Indikation aufgrund der geringen Fallzahlen allerdings nicht vor. Eine diätetische Therapie zeigt meist nur eine geringe Wirkung (maximale LDL-Cholesterinsenkung um ca. 10 %).

Sekundäre Hypercholesterinämie

Bei den sekundären Hypercholesterinämien (z. B. infolge von Hypothyreose, nephrotischem Syndrom, Cholestase, Anorexie) steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Persistieren diese Hypercholesterinämien trotz Behandlung der Grunderkrankung, sind sie wie die polygenen Formen zu behandeln.

Polygene Hypercholesterinämie

Der Begriff der polygenen Hypercholesterinämie ist eigentlich inadäquat, da bei dem üblichen Grenzwert von 200 mg/dl 70 % der Bevölkerung zu Patienten würden. Diese Lipidstoffwechselsituation ist nur bei einem erhöhten kardiovaskulären Gesamtrisiko behandlungsbedürftig. Dieses Risiko sollte in der Primärprävention unter Berücksichtigung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Alter, arterielle Hypertonie, HDL-Cholesterin, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese) und unter Zuhilfenahme eines Risikorechners (z. B. ARRIBA – www.arriba-haus.arzt.de) abgeschätzt werden.

Eine Statintherapie kann das kardiovaskuläre Risiko um etwa 20 % senken. Allerdings ist dies eine relative Risikoreduktion. Daher ist eine Therapie erst ab einem Ausgangsrisiko von mindestens 10–15 % sinnvoll, da sonst die absolute

	Statine	Fibrate	Resorptionshemmer
Wirkungsmechanismus	Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese	Hemmung der VLDL-Sekretion	Verhindert Cholesterinresorption im Dünndarm
Substanzen	Simvastatin – Zocor® , Generika Pravastatin – Pravasin® , Generika Lovastatin – Mevinacor® , Generika Fluvastatin – Locol® , Generika Atorvastatin – Sortis® Rosuvastatin – Crestor®	Bezafibrat – Cedur® , Generika Fenofibrat – Lipanthyl® , Generika Gemfibrozil – Gevilon® , Generika	Ezetimib – Ezetrol®

Tabelle 2 Wirkstoffe zur Lipidsenkung.

Risikoreduktion mit 2–3 % in einen wenig relevanten Bereich sinkt.

Nach der Richtlinie des G-BA werden von der Gesetzlichen Krankenversicherung die Kosten für einen Lipidsenker in der Primärprävention erst ab einem Risiko von 20 % in 10 Jahren übernommen. In der *Sekundärprävention* (manifeste Arteriosklerose) sollten hingegen *alle Patienten* mit einem Statin behandelt werden, da von einem Rezidivrisiko von über 20 % in 5 Jahren auszugehen ist.

Gegenstand andauernder Diskussionen ist die Rolle von Zielwerten. Verschiedene Fachgremien (z. B. Adult Treatment Panel III) empfehlen das Titrieren des LDL-Wertes in Abhängigkeit von der Risikokonstellation, bis hin zum Einsatz hoher Statindosen bzw. zusätzlicher Medikamente. Mit diesem Behandlungsregime („treat to target“) sollen Hochrisikopatienten ein LDL-Cholesterin von 100 bzw. 70 mg/dl erreichen, Personen mit einem mittleren Risiko 130 mg/dl.

Dem gegenüber steht die „**Fire-and-forget**“-Strategie, nach der auch die großen Interventionsstudien durchgeführt wurden: Hochrisikopatienten erhalten demnach, sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention, die Standarddosis eines Statins ohne weitere Lipid-Kontrollen oder Dosisanpassungen.

Die streng zielwertorientierte Vorgehensweise beruht auf einer Extrapolation von Resultaten früherer Untersuchungen an Patienten mit sehr viel höheren Lipid-Ausgangswerten. Abgesehen von Zweifeln an ihrer grundsätzlichen Implementierbarkeit, wird sie von aktuellen Studien mit unterschiedlichen medikamentösen Regimes zur Lipidsenkung *nicht* unterstützt.

Hypertriglyceridämie

Primäre Hypertriglyceridämie

Da die familiäre Hypertriglyceridämie häufig schlecht von sekundären und polygenen Formen abzugrenzen ist, wird sie wie die polygene Hypertriglyceridämie behandelt (s. u.). Die familiären Chylomikronämiesyndrome (Lipoproteinlipase- und Apo-CII-Mangel) erfordern eine lebenslange diätetische Therapie, um die Folgen des chylomikronenbedingten Hyperviskositätssyndroms (Pankreatitis, Angina abdominalis, eruptive Xanthome, Polyneuropathie) zu vermeiden. Das Nahrungsfett (vorzugsweise in Form mittelkettiger Fettsäuren) sollte auf 20 g täglich beschränkt werden. Eine medikamentöse Therapie ist nicht Erfolg versprechend.

Sekundäre Hypertriglyceridämie

Da die häufigste Ursache einer sekundären Hypertriglyceridämie exzessiver Alkoholkonsum ist, besteht die Behandlung in erster Linie in der Alkoholkarenz. Desgleichen müssen auch alle anderen sekundären Formen vorrangig durch eine Behandlung ihrer Ursache therapiert werden. Ist hierdurch keine Normalisierung der Triglyceridwerte zu erreichen, ist wie bei den polygenen, ernährungsbedingten Formen vorzugehen (s. u.).

Polygene, ernährungsabhängige Hypertriglyceridämie

Bislang galt als erwiesen, dass die asymptomatische, mäßiggradige Hypertriglyceridämie per se nicht mit

einem kardiovaskulären Risiko für den Patienten verbunden ist. Jüngste Metaanalysen stellen dies jedoch infrage. Unklar bleibt allerdings nach wie vor, ob eine isolierte Hypertriglyceridämie medikamentös behandlungsbedürftig ist.

Bei einem hohen Gesamtrisiko ist es neben einer Beeinflussung des Lebensstils (Reduktion der Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und Kalorien, regelmäßige körperliche Betätigung) wahrscheinlich sinnvoll, mit einem Statin zu behandeln. Bei niedrigem Gesamtrisiko ist der Nutzen einer Arzneitherapie der Fettstoffwechselstörung nicht erwiesen.

Wirkstoffe und Behandlungsziele

Bei der Pharmakotherapie der Fettstoffwechselstörungen ist das Ziel die Absenkung des mit erhöhten Lipidwerten in Zusammenhang stehenden kardiovaskulären Risikos. Diese Risikoreduktion ist für die Statine mit Abstand am besten dokumentiert. Die Verringerung der erhöhten Lipidwerte ist ein wichtiger pharmakologischer Mechanismus der Statine, vermutlich tragen aber auch andere (z. B. entzündungshemmende) Mechanismen zu ihrer therapeutischen Wirkung bei.

Die wichtigsten, heutzutage verwendeten Wirkstoffe zur Lipidsenkung sind in Tabelle 2 dargestellt. Austauschharze und Nikotinsäure haben heutzutage für diese Indikation keine Bedeutung mehr.

Statine

Statine hemmen kompetitiv das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, die HMG-CoA-Reduktase. Der LDL-Spiegel sinkt dosisabhängig um bis zu 50 %; das HDL-Cholesterin steigt um bis zu 10 % an. Auch die Triglyceride können leicht abfallen.

Nach jahrzehntelanger Diskussion über das Für und Wider einer medikamentösen Senkung des Cholesterinspiegels in den 1970er und 1980er-Jahren gelang zu Beginn der 1990er-Jahre der Nachweis, dass Statine sowohl die kardiovaskuläre Morbidität als auch die koronare bzw. Gesamtsterblichkeit senken können. Dies gilt sowohl für die Primär- als auch für die Sekundärprävention. Seit der Einführung des ersten Statins – Lovastatin – wurden mittlerweile 6 weitere Präparate aus dieser Gruppe zugelassen.

Die beste Evidenz hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte liegt für Simvastatin vor. Daneben gibt es Wirksamkeitsdaten für Pravastatin, Atorvastatin, Lovastatin und Fluvastatin. Lediglich für das in Deutschland neu zugelassene Rosuvastatin liegen bisher keine zuverlässigen Endpunktdaten vor. Im Gegensatz zu anderen Statinen besitzt Rosuvastatin bislang keine Zulassung für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Substanz ist fast 4-mal teurer als Simvastatin als Generikum. Ob Rosuvastatin im Vergleich zu anderen Statinen eine höhere Nephrotoxizität besitzt, ist derzeit noch nicht beurteilbar.

Kontraindikationen

Statine können zu einem Anstieg der Transaminasen und Cholestaseparameter führen und sind daher bei aktiven Lebererkrankungen sowie bei persistierend erhöhten Transaminasen und auch bei cholestatischen Störungen kontraindiziert. Bekannte Myopathien stellen ebenfalls eine Kontraindikation dar. In der Schwangerschaft und Stillzeit dürfen Statine nicht angewendet werden.

Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen der Statine sind substanzabhängig.

Simvastatin wird über CYP3A4 abgebaut. Es verzögert daher den Abbau anderer

Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP ...



... Medizinstudium in München und Berlin, Studium der Epidemiologie an der University of California in Berkeley. Weiterbildung/Wiss. Stationen u. a.: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Stanford University, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Poliklinik LMU München, University of Oxford. Facharzt für Innere Medizin und Allgemeinmedizin, Master of Public Health (MPH), Fellow of the Royal College of General Practitioners (FRCGP). Seit 25 Jahren als Allgemeinarzt niedergelassen. Leiter der Abt. Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen. Mitherausgeber *Arzneitelegamm*, *European Journal of General Practice*, Zeitschrift für Allgemeinmedizin. Ord. Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Seit 2004 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin.

Medikamente, die der Biotransformation durch dieses Enzym unterliegen. Gleichmaßen wird der Abbau von Simvastatin durch CYP3A4-Hemmer gestört. Durch diese Interaktion kann es sowohl zu einer Akkumulation von Simvastatin als auch von anderen CYP3A4-nutzenden Substanzen kommen (z. B. Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, SSRI-Antidepressiva, Verapamil, Diltiazem, Phenprocoumon, Digoxin). Besondere Aufmerksamkeit ist bei antikoagulierten Patienten erforderlich.

Grapefruitsaft ist ein starker CYP3A4-Inhibitor und kann zur Steigerung der Toxizität von Simvastatin führen. Induktoren von CYP3A4 (z. B. Phenytoin, Barbiturate) führen hingegen zu Wirkungsabschwächung.

Pravastatin weist geringere Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf, da es nicht über CYP3A4 verstoffwechselt wird. Werden neben Statinen andere Medikamente angewendet, die ebenfalls über das CYP450-System verstoffwechselt werden, könnten sich für *Pravastatin* Vorteile ergeben. In der wissenschaftlichen Literatur wurde jedoch über Einzelfälle von Myopathien bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin, Erythromycin und Gemfibrozil berichtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nicht selten kommt es zu leichteren gastrointestinalen Störungen. Auch ein (reversibler) Anstieg der Transaminasen und der Kreatinkinase ist gelegentlich zu beobachten. In seltenen Fällen kommt es zu Muskelschmerzen und

sehr selten zu einer ausgeprägten Myopathie mit Rhabdomyolyse und der Gefahr eines akuten Nierenversagens (Crush-Niere durch Myoglobin). Bei Hinweisen auf eine Myopathie müssen Statine daher sofort abgesetzt werden.

Weitere seltene Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Sehstörungen (reversible hintere Schalenentrübung der Augenlinse), Schlafstörungen, Geschmacksstörungen und neurologische Symptome. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Statinen hinsichtlich der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen konnte bisher nicht belegt werden.

Zwar empfehlen Hersteller, vor Therapiebeginn Transaminasen und CK zu bestimmen; dies und die Kontrolle der Werte im weiteren Verlauf ohne entsprechende Symptome sind jedoch durchaus strittig. Wichtiger ist die Instruktion jedes Patienten, bei Muskelschmerzen oder dunkel verfärbtem Urin einen Arzt aufzusuchen.

Pharmakokinetik und Dosierung

Simvastatin wird nach oraler Applikation als lipophile Substanz fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit ist unabhängig von gleichzeitiger Nahrungszufuhr. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2 Stunden erreicht. Der Abbau erfolgt mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden über das CYP3A4-System in der Leber. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt biliär und renal. Die in Endpunktstudien evaluierte Standarddosis beträgt 20–40 mg/Tag – die Zulassung reicht von 5 mg bis zu 80 mg/Tag als abendliche Einmalgabe. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden.

Substanz	Präparat	Tagesdosis	Tagestherapiekosten (Euro)
Simvastatin	Zocor® – Generika	40 mg	ca. 0,44
Pravastatin	Pravasin® – Generika	40 mg	ca. 0,49
Atorvastatin	Sortis®	10 mg	ca. 1,05

Tabelle 3 Wirtschaftliche Verordnung.

Pravastatin unterscheidet sich von Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin durch seine Hydrophilie, die dennoch die Resorption nicht relevant einschränkt. Allerdings wird die Bioverfügbarkeit durch gleichzeitige Nahrungszufuhr um bis zu 37 % reduziert. Die Standarddosis liegt zwischen 20 und 40 mg. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

Lovastatin wird wie Simvastatin fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungszufuhr um bis zu 50 % gesteigert. Auch Lovastatin wird über CYP3A4 metabolisiert und die Metaboliten werden biliär sowie renal eliminiert. Die Standarddosis beträgt 20–80 mg. Die Einnahme sollte abends erfolgen.

Fluvastatin wird im Gegensatz zu den anderen Statinen vornehmlich über CYP2C9 verstoffwechselt. Interaktionen wie bei Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin sind daher weniger zu befürchten. Dies ist insbesondere bei Transplantationspatienten mit der nötigen Immunsuppressiva-Dauertherapie von Vorteil. Das generelle Nebenwirkungsprofil allerdings ist gegenüber den anderen Substanzen nicht signifikant unterschiedlich. Fluvastatin wird trotz seiner Hydrophilie gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungszufuhr um bis zu 22 % beeinträchtigt. Die übliche Dosierung liegt zwischen 20 und 80 mg. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

Atorvastatin hat von allen zugelassenen Statinen die größte cholesterinsenkende Potenz. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte unterscheidet es sich aber nicht von Simvastatin und Pravastatin. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit der aktiven Metaboliten ist eine abendliche Einnahme nicht zwingend erforderlich.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert die Bioverfügbarkeit um etwa 10 %. Der Abbau erfolgt über CYP3A4, die Elimination renal und biliär. Die Standarddosis beträgt 10–20 mg, eine Hochdosistherapie bis 80 mg ist möglich. Bei Nieren- und Leberinsuffizienz muss eine Dosisreduktion erfolgen.

Das erst kürzlich in Deutschland zugelassene **Rosuvastatin** wird an dieser Stelle nicht detailliert dargestellt.

Fibrate

Vor der Statinära stellten die Fibrate die wirksamsten lipidsenkenden Substanzen dar. Allerdings konnte nie ein Effekt auf die Mortalität nachgewiesen werden. Der Nutzen in Bezug auf koronare Ereignisse ist bescheiden. Zudem führen Fibrate nach vorliegenden Daten häufiger als Statine zu unerwünschten Wirkungen. Die Fibrate sind daher in den letzten 15 Jahren fast vollständig von den Statinen verdrängt worden und stellen heute im Wesentlichen Reservepräparate bei Statinunverträglichkeit dar.

Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib ist derzeit der einzige Cholesterinresorptionshemmer auf dem Markt. Zwar konnte für das Präparat vor allem in der Kombinationstherapie mit Statinen ein cholesterinsenkender Effekt nachgewiesen werden. Ob aber dieser Effekt auch zu einer Beeinflussung klinischer Endpunkte führt, ist bislang unklar. Studien mit den Endpunkten Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität wurden bisher nicht publiziert. Die ENHANCE-Studie, in der Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin gegeben wurde, zeigte in den gewählten Endpunkten eher Nach- als Vorteile der zusätzlichen Lipidsenkung. Auch die kürzlich veröffentlichte Arbitr-6-Studie zeigte kei-

nen oder sogar einen negativen Einfluss auf die Intima-Media-Dicke der A. carotis. Eine Empfehlung zum Einsatz von Ezetimib kann derzeit daher nicht ausgesprochen werden. Als – allerdings fragliche – Ausnahmen könnten Situationen mit exzessiv erhöhten Lipidwerten sowie eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Statine angesehen werden.

Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

(s. Tabelle 3)

Da sich die Preise für Statin-Generika kurzfristig verändern können, sind die Angaben nur als grobe Anhaltspunkte zu verstehen (zudem sind Statine regelmäßig Gegenstand von Rabattverträgen zwischen Krankenkassen und Herstellern, deren Konditionen nicht öffentlich gemacht werden). Da der Preis von Sortis über der Festbetragsgrenze liegt, müssen Patienten der gesetzlichen Krankenkassen den Mehrpreis aus eigener Tasche begleichen. Legt man den Wissensstand in Bezug auf Langzeitstudien und den Preis zugrunde, ist für eine wirtschaftliche Verordnung in erster Linie Simvastatin (und ggf. Pravastatin) vorzuziehen.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen,
MPH, FRCGP,
Abt. Allgemeinmedizin
Georg-August-Universität
Humboldtallee 38
37073 Göttingen
Tel.: 05 51 / 39 226 38
Fax: 05 51 / 39 95 30
E-Mail: mkochen@gwdg.de

Weiterführende Literatur: