

Risikominderung

Drei Beiträge dieses Heftes behandeln Risiken für den Patienten. Dem Risikofaktor LDL-Cholesterin wird man wohl bald mit neuen Arzneistoffen abhelfen können. Der erste wird vorgestellt. Auch Arzneimittelrisiken kann man mindern. Z. B. durch Ver-

zicht auf „Ersatzzucker“-Infusionen, wie das aus pädiatrischer Sicht vorgeschlagen wird. Auch in diesem Heft Informationen zur Arzneiqualität: **Ambroxol**-Tropfen und Tabl. und **Nifedipin**-Weichgelatine kapseln. Das Inhaltsverzeichnis liegt Heft 1/88 bei.

Arzneiverordnung

Herausgegeben vom Arzneimittel-Informationsdienst e.V., wissenschaftliche Verantwortung für den Inhalt: Die Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Wiss. Fachausschuß der Bundesärztekammer)

in der Praxis

8
87

LDL-Cholesterin – Schlüssel zur Risikominderung?

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist in der Bundesrepublik und den meisten westlichen Ländern Haupttodesursache. Zu den Risikofaktoren der KHK zählen

- ▷ Hypertonie,
- ▷ Diabetes mellitus,
- ▷ Zigarettenrauchen,
- ▷ Übergewicht,
- ▷ familiäre Häufung von koronaren Herzerkrankungen sowie die
- ▷ **Hypercholesterinämie.**

Sie konnte in den letzten Jahren eindeutig als stärkster pathogenetischer Faktor der Koronarsklerose identifiziert werden [1]. Die kausale Beziehung zwischen einer frühzeitig einsetzenden KHK und der Hypercholeste-

rinämie läßt sich durch die Ergebnisse tierexperimenteller und genetischer Studien, epidemiologischer Untersuchungen und aufgrund der Befunde erfolgreicher Interventionsstudien eindeutig belegen [2, 3]. Für diese Kausal-Beziehung ist hauptsächlich eine Erhöhung der LDL*-Cholesterin-Fraktion verantwortlich, wohingegen die HDL** die Inzidenz der KHK eher günstig zu beeinflussen scheint.

Aus eigenen Untersuchungen und bestätigenden Resultaten anderer Forschergruppen wissen wir, daß un-

* Low-Density-Lipoproteine

** High-Density-Lipoproteine

terhalb einer LDL-Konzentration von 120 mg/dl keine Korrelation mehr zur Entwicklung einer frühzeitigen KHK besteht [4, 5]. Bis zu diesem Schwellenwert kann durch Senkung des LDL-Cholesterins das Auftreten einer KHK mit großer Sicherheit verringert werden. So zeigte die LRCCPPT***-Studie eindeutig, daß die Absenkung des Serumcholesterins eine Verringerung des koronaren Risikos zur Folge hatte [6]. Eine Reduktion des Cholesterins um -8,5% (LDL-Cholesterin -12,6%) durch Colestyramin-Gabe führte in dieser bisher größten Interventionsstudie zu einer Abnahme der Herzinfarkttrate um -19%. Die Todesrate blieb jedoch im Vergleich zu einer Placebo-kontrollierten Patientengruppe über sieben Jahre unverändert. Ein Grund hierfür mag in der nur mäßigen Cholesterinsenkung liegen, unter der eine Rückbildung atherosklerotischer Läsionen nicht zu erwarten war.

Eine Regression bereits präexistenter atherosklerotischer Koronargefäßveränderungen ist einerseits vom Alter bzw. der Dauer des Bestehens der Gefäßerkrankung abhängig. Zum anderen dürfte notwendige Voraussetzung für einen Therapieerfolg die Absenkung des LDL-Cholesterins auf Werte unterhalb des Atherosklerose-Schwellenwertes (< 120 mg/dl) sein. Anzustreben sind juvenile LDL-Cholesterinwerte zwischen 80–100 mg/dl, wie sie in großen, von der KHK nicht betroffenen Bevölkerungsgruppen auch im Erwachsenenalter physiologischerweise zu finden sind [7].

Als praktische Konsequenz ergibt sich aus diesen Forderungen, eine zeitgemäße Fettstoffwechseldiagnostik so anzulegen, daß sie dem behandelnden Arzt eine verlässliche Information über das individuelle Lipoproteinmuster, zumindest aber über die Serum-LDL-Cholesterinkonzentration gibt [9].

Hierzu ist nicht immer eine direkte Lipoproteinquantifizierung erforderlich. In vielen Fällen kann auch schon die Lipidmessung (Cholesterin- und Triglyceridmessung) eine recht verlässliche Auskunft über eine wahrscheinlich normale oder erhöhte LDL-Cholesterinkonzentration geben. Besonders aus Kostengründen bleibt das Lipidscreening der erste Schritt in der Fettstoffwechseldiagnostik. Dessen Ergebnis ist, in Anlehnung an eigene Befunde sowie Empfehlungen amerikanischer Gesundheitsorganisationen und -behörden wie folgt zu bewerten:

- ▶ Cholesterin unter 200 mg/dl, Triglyceride unter 250 mg/dl: Es besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine normale Fettstoffwechselsituation, insbesondere kann von einem normalen LDL-Cholesterinspiegel ausgegangen werden. Eine Therapie ist nicht erforderlich, ebensowenig eine weiterführende Diagnostik.
- ▶ Cholesterin über 280 mg/dl, Triglyceride unter 250 mg/dl: Es besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit ein erhöhter LDL-Cholesterinspiegel und dementsprechend ein überdurchschnittliches Atheroskleroserisiko. Eine Behandlung zur Senkung des LDL-Chole-

*** Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial

sterinspiegels in solchen Fällen ist angezeigt, eine weiterführende Diagnostik ist nicht erforderlich.

- ▶ Cholesterin zwischen 200 und 280 mg/dl und/oder Triglyceridkonzentration >250 mg/dl: Aus einer solchen Lipidkonstellation ist kein verlässlicher Rückschluß auf das Lipoproteinmuster und insbesondere auf den LDL-Cholesterinspiegel oder das Atheroskleroserisiko möglich. Eine weiterführende Lipoproteinanalytik, zumindest eine direkte Bestimmung des LDL-Cholesterinspiegels ist daher indiziert.

Die bisher verfügbaren Therapiemöglichkeiten reichen bei vielen Patienten nicht aus, um durch Normalisierung der Cholesterinspiegel eine sichere Atherosklerose-Prävention zu gewährleisten und erst recht nicht zur Regression der Gefäßerkrankung zu führen. Der Einsatz der in der Bundesrepublik angebotenen Arzneistoffe mit lipidsenkenden Eigenschaften wird jedoch erheblich durch unerwünschte Wirkungen eingeschränkt, z. B.:

- ▷ gastrointestinale Beschwerden,
- ▷ Flush-Symptomatik,
- ▷ Allergien,
- ▷ neurologische Störungen,
- ▷ Impotenz,
- ▷ Rhabdomyolyse etc.

Arzneistoffe wie Nikotinsäure und ihre Derivate beeinflussen die Lipoproteinproduktion, Clofibrat und seine Derivate greifen in die Regulation des Lipoproteinabbaus ein und aktivieren die hepatische bzw. Lipoproteinlipase. Die gallensäurebindenden

Austauschharze wie Colestyramin und Colestipol unterbrechen den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren und erhöhen hierdurch die Zahl der hepatischen LDL-Rezeptoren. Gleichzeitig wird jedoch auch die HMG-CoA-*Reduktase aktiviert.

Bei einer neuen Arzneistoffklasse wird durch Erhöhung der LDL-Clearance der Cholesterinspiegel mit hoher Effektivität gesenkt. Zu ihr gehört das beim BGA zur Zulassung anstehende Lovastatin. Es hemmt kompetitiv die HMG-CoA-Reduktase, das Schlüsselenzym der hepatischen Cholesterinbiosynthese. Durch Reduktion des intrazellulären Cholesterinvorrats kommt es zu

1. einer kompensierenden LDL-Cholesterinaufnahme über eine vermehrte LDL-Rezeptorzahl an der Zelloberfläche und
2. zu verminderter Cholesterinsynthese [8].

Siehe dazu das AV-Arzneistoff-Dossier: Lovastatin auf Seite 92.

Eine lipidsenkende Therapie mit Lovastatin halte ich derzeit für vertretbar bei:

- ▷ Vorliegen einer koronaren Herzkrankung und LDL-Spiegeln >180 mg/dl. Je nach Ausgangscholesterinwert (und LDL-Rezeptorausstattung) könnte bei diesen Patienten Lovastatin mit dem Ziel einer Regression (LDL-Chol. <120 mg/dl) präexistenter Gefäßläsionen gegeben werden.

* HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A

▷ LDL-Cholesterin-Spiegeln von >180 mg/dl ohne klinischen Nachweis einer KHK, jedoch positiver KHK-Familienanamnese.

Solange noch keine entsprechenden Prospektivstudien vorliegen, ist dagegen bei Patienten ohne anamnestic Belastung und LDL-Cholesterin-Werten von <250 mg/dl nur eine bedingte Indikation zu stellen. Bei dieser letztgenannten Gruppe spielt das Lebensalter des Patienten natürlich eine besondere Rolle. Die Anwendung bei homozygoten LDL-Rezeptor-negativen Patienten welche

die schwerste Form des Hypercholesterinämie haben, bringt leider nicht den dringend gewünschten Erfolg.

Prof. Dr. med. D. Seidel
Abtlg. Klinische Chemie –
Zentrallabor
Zentrum Innere Medizin
der Universität
Robert-Koch-Straße 40
3400 Göttingen

Literaturverzeichnis gegen Freiumschlag
von der Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission,
Postfach 410125, 5000 Köln
41.

AV Arzneistoff-Dossier

Lovastatin

Lovastatin wurde vor kurzem zur Behandlung der **Hypercholesterinämie** in den USA zugelassen*. Diese Substanz hemmt kompetitiv das Enzym Hydroxymethyl-glutaryl-CoA**-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), das geschwindigkeitsbestimmend für die Cholesterinsynthese ist und die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA zu Mevalonat katalysiert. Eine Hemmung dieses Enzyms führt zu einer **Verminderung** der intrazellulären **Cholesterinsynthese** und zu einer **Steigerung** der Synthese und **Aktivität der LDL-Re-**

zeptoren; als Folge davon wird vermehrt LDL-Cholesterin aus dem Plasma in die Zelle aufgenommen, der Plasmacholesterinspiegel sinkt.

Zahlreiche klinische Studien belegen die cholesterinsenkende Wirkung von Lovastatin. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Cross-over-Doppelblindstudie fanden z.B. Hoeg und Mitarbeiter (1986) unter täglicher Verabreichung von 2 x 20 mg Lovastatin über insgesamt 4 Wochen bei 24 Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ II im Vergleich zur Placebogruppe einen **Abfall des LDL-Cholesterins** um 34%. Das **HDL-Cholesterin** stieg um 16% an. Ernste Nebenwirkungen traten nicht auf. Lediglich **trockene Augen** wurden in der behandelten Gruppe häufiger als in der Placebogruppe be-

* Die Zulassung in der Bundesrepublik steht bevor.

** CoA = Coenzym A, das in jeder Zelle vorhandene, nukleotidähnliche Coenzym zur Acylgruppenübertragung, auch zum Fettsäurestoffwechsel.