

Behandlung schwerster Cholesterinstoffwechselstörungen

D. Seidel

Einführung

Die frühzeitige Atherosklerose als Grundlage der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist ohne jeden Zweifel ein multifaktorielles Geschehen. Dies ist bei allen therapeutischen Überlegungen und Maßnahmen zu beachten.

Unter der Vielzahl der erkannten oder diskutierten Risikofaktoren spielt ohne Zweifel das Plasmacholesterin – genauer: das LDL-Cholesterin – eine ursächliche und dominierende Rolle [8]. Es ist im wesentlichen das Cholesterin der LDL-Fraktion, welches unter pathologischen Bedingungen in der Gefäßwand zur Ablagerung kommt. Die meisten Menschen mit einer schweren Hypercholesterinämie erleiden frühzeitig eine koronare Herzkrankung oder einen Herzinfarkt.

Es entspricht aber auch der allgemeinen ärztlichen Erfahrung, daß es durchaus Menschen gibt, die trotz einer Hypercholesterinämie bei gesunden Koronargefäßen sehr alt werden können. Die biologische Antwort der Gefäßwand auf erhöhte LDL-Werte ist also offenbar von Mensch zu Mensch unterschiedlich. Dieser Umstand zwingt uns, bei der Abschätzung des individuellen Risikos und bei Erwägungen hinsichtlich der Behandlung einer Hypercholesterinämie, besonders der familiären KHK-Belastung, aber auch den anderen Risikofaktoren Bedeutung und Aufmerksamkeit beizumessen. Darüber hinaus ist im Rahmen der Prophylaxe von Koronarerkrankungen stets zwischen einer primären und einer sekundären Prävention sowie zwischen einer Bevölkerungs- und einer Individualstrategie zu unterscheiden.

Behandlungsziel bei Hypercholesterinämie

Bevölkerungsstrategie

Das Ziel einer Bevölkerungsstrategie als primärer Präventionsmaßnahme kann nur in einer Senkung der Prävalenz und Ausprägung bekannter Risikofaktoren bestehen. Bezogen auf die koronare Herzkrankung bedeutet dies in erster Linie die Vermittlung der Einsicht und angemessene Empfehlungen zu einer physiologischen Lebensweise. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß Maßnahmen, die über eine Normalisierung der Lebensgewohnheiten hinausgehen, im Rahmen einer Bevölkerungsstrategie ohne Sinn sind. Der negative Ausgang – bezogen auf die Gesamtmortalität – fast aller großen Studien, bei denen eine Cholesterinsenkung zur primären Prävention der koronaren Herzkrankheit im Rahmen einer Bevölkerungsstrategie unternommen wurde, hat zu Recht Argwohn hinsichtlich des Nutzens einer solchen Handlung hervorgeufen.

Es bleibt ein unabwendbares Problem jeder primären Prävention auf der Basis einer Bevölkerungsstrategie, daß sehr viele Menschen einbezogen werden müssen, aber nur wenige davon profitieren können. Der sprunghafte Anstieg der KHK-Inzidenz in den ersten drei Jahrzehnten nach dem zweiten Weltkrieg in unserer Bevölkerung rechtfertigt allerdings durchaus zielgerichtete Aktionen, um die Einsicht der Ärzte und der Allgemeinbevölkerung in das komplexe Zusammenspiel der vielen Faktoren zu vertiefen, die letztlich bestimmen, wie

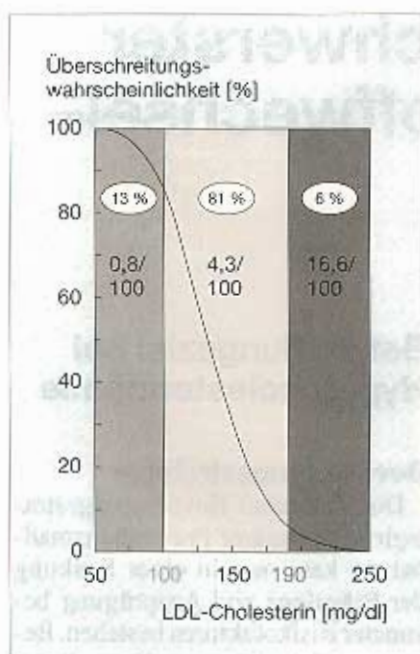


Abb. 1: Kumulative Überschreitungshäufigkeiten für LDL-Cholesterin in einer Population von 5.639 Männern der Altersgruppe 40 bis 55,9 Jahre (Baseline-Werte) einschließlich Angabe der Myokardinfarkt-Inzidenzen während einer zehnjährigen Nachbeobachtungsperiode dieser Kohorte (Ergebnisse aus der GRIPS-Studie) [2] (unveröffentlichte Daten). In der Gruppe mit LDL-Cholesterinwerten < 100 mg/dl ereigneten sich 0,8 Myokardinfarkte (pro 100 Studienteilnehmer). Myokardinfarkt-Ereignisse in diesem Bereich sind somit sehr unwahrscheinlich. Bei LDL-Cholesterinwerten > 190 mg/dl lag die Myokardinfarkt-Inzidenz hingegen bei 16,6 Fällen pro 100 Untersuchte; sie war somit gegenüber der vorgenannten Gruppe über 20fach erhöht. Bei LDL-Cholesterinwerten zwischen 100 und 190 mg/dl (Myokardinfarkt-Inzidenz: 4,3 Fälle pro 100 Untersuchte) wird das durch LDL gegebene Myokardinfarktrisiko in hohem Maße durch andere Risikofaktoren beeinflusst.

lange und bei welchem Wohlbefinden wir leben.

Individualstrategie

Die Individualstrategie verfolgt ganz andere Ziele als die Bevölkerungsstrategie, zu der sie komplementär sein kann. Sie gliedert sich in eine primäre Prävention zur gezielten Bekämpfung von erkannten Risikofaktoren bei noch KHK-gesunden Personen mit hoher Risikobelastung (Hochrisikopatienten) und in die sekundäre Prävention bei Vorliegen einer bereits klinisch manifesten KHK.

Das Ziel ärztlichen Handelns im Rahmen der Individualstrategie ver-

langt eine Berücksichtigung folgender Fragen:

1. Wer soll lipidsenkend behandelt werden?
2. Wohin (bis zu welchem Ziel) soll bei Fettstoffwechselstörungen behandelt werden?
3. Wie soll behandelt werden?

Als entscheidende Zielgröße in der Behandlung einer Hypercholesterinämie gilt heute – international akzeptiert [4] – das LDL-Cholesterin. In der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) [2], der bisher einzigen, prospektiven Kohortenstudie mit direkt gemessenen LDL-Cholesterinwerten, ergab sich als bemerkenswerter Befund, daß die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei LDL-Cholesterinkonzentrationen unter 100 mg/dl selbst bei Vorliegen anderer Risikofaktoren sehr unwahrscheinlich, bei LDL-Cholesterinkonzentrationen über 190 mg/dl dagegen, auch bei Fehlen anderer Risikofaktoren, sehr wahrscheinlich ist (Abbildung 1). Im Konzentrationsbereich von 100 bis 190 mg/dl wird das durch die LDL vorgegebene Risiko stark von der gesamten Risikofaktorenbelastung des Patienten beeinflusst. Das mit Abstand höchste Risiko hinsichtlich eines nichttödlichen oder tödlichen Herzinfarktes zeigt sich bei Patienten mit nachgewiesener KHK und bestehender Hypercholesterinämie [5, 10] (Abbildung 2).

Der Umstand, daß bei bereits vorliegender koronarer Herzkrankheit den LDL eine noch größere prognostische Bedeutung hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs zukommt, als in der langen Phase vor der Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit, untermauert die Bedeutung der LDL als Kausalfaktor und als therapeutische Stellgröße. Entsprechend empfehlen wir als Therapieziel heute LDL-Cholesterinkonzentrationen in Abhängigkeit von dem Risikoprofil des Patienten unter besonderer Bewertung des Koronarbefundes (Abbildung 3).

Der Beweis für die Richtigkeit dieser Vorgaben ist jetzt auch durch meh-

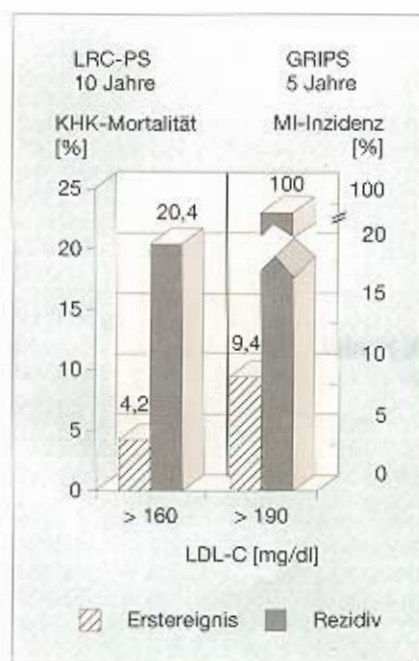


Abb. 2: Die Beziehung zwischen KHK-Mortalität und -Inzidenz in Abhängigkeit vom Plasma-LDL-Cholesterin und vorbestehender koronarer Herzkrankheit zeigt deutlich, daß KHK-Patienten mit LDL-Cholesterinwerten > 160 mg/dl ein fünfmal höheres KHK-Mortalitätsrisiko im Verlauf von zehn Jahren aufweisen als KHK-Gesunde zu Beginn der Beobachtungszeit (LRC-PS-Studie [5]). Hinsichtlich der Myokardinfarkt-Inzidenz zeigen Patienten mit LDL-Cholesterinwerten > 190 mg/dl und bestehender koronarer Herzkrankheit innerhalb eines Beobachtungszeitraums von fünf Jahren eine 100%ige Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv, während in dieser Hochrisikogruppe, aber ohne vorbestehende koronare Herzkrankheit, im gleichen Zeitraum knapp 10 % der Untersuchten einen Myokardinfarkt erleiden (GRIPS-Studie [2]).

tere, ganz unabhängig voneinander durchgeführte Interventionsstudien mit drastischer Senkung des LDL-Cholesterins erbracht worden. Ziel dieser Studien war es, durch eine Einstellung des LDL-Cholesterins auf extrem niedrige Konzentrationen, bei Patienten mit Angina pectoris, mit koronarer Herzkrankheit, nach Myokardinfarkt oder Bypassoperation, einen Stillstand oder eine Regression des atherosklerotischen Gefäßprozesses zu erreichen und darüber hinaus die Inzidenz von Ereignissen und die Mortalitätsraten zu senken [1, 9, 11] (Abbildungen 4 und 5, Tabelle 1).

Trotz unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen, trotz unterschiedlicher Ausprägung der koronaren Herz-

krankheit und trotz unterschiedlicher Ausgangs-LDL-Konzentrationen zeigen alle diese Studien, daß mit einer Senkung des LDL-Cholesterins um 35 bis 60 % des Ausgangswertes hochsignifikante Verbesserungen bezüglich des Auftretens von Progression beziehungsweise Regression der koronaren Herzkrankung sowie der KHK- und Gesamtmortalität in den Therapie- gegenüber den Kontrollgruppen erzielt werden können.

Im Unterschied zur primären Prävention gibt es heute für die *Sekundärprävention*, also bei der Behandlung Koronarkrankter, kein Argument mehr dafür, in den einzelnen Alters- oder Geschlechtsgruppen unterschiedliche Strategien zu verfolgen und andere Stellgrößen als die LDL-Konzentration in den Vordergrund zu stellen beziehungsweise andere Therapieziele als eine LDL-Cholesterinkonzentration < 100 mg/dl anzustreben. Es kann wahrscheinlich nur bei derart optimierten LDL-Cholesterinkonzentrationen eine Progression des atherosklerotischen Gefäßprozesses verhindert beziehungsweise eine Regression erwartet und die Mortalitätsraten gesenkt werden.

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie der Hypercholesterinämie, für die heute ein breites Spektrum an zum Teil hochwirksamen Maßnahmen bis hin zu einer sogenannten Maximaltherapie (Pharmako- plus Plasmatherapie) zur Verfügung steht, hat also, besonders in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit, heute den Rang einer Herausforderung erlangt. Es haben sich hier mit der Einführung der HMG-CoA-Reduktasehemmer und der LDL-Apherese völlig neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet, die noch vor weniger als zehn Jahren undenkbar waren.

Mit dieser neuen Gruppe von Lipidsenkern lassen sich LDL-Absenkungen bis zu 50 % erreichen. In den

schwersten Fällen kann aber selbst diese Therapie ungenügend bleiben, um das therapeutische Ziel von 100 mg/dl LDL-Cholesterin zu erreichen. Für diese Fälle bietet, ebenso wie für die seltenen Formen der homozygoten Form der Familiären Hypercholesterinämie, eine geeignete Plasmatherapie eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums. Dies gilt

insbesondere für die Anwendung der H.E.L.P.-Therapie.

Der Ausdruck H.E.L.P. leitet sich aus der Funktionsweise des Therapiesystems ab und steht für Heparin-vermittelte LDL/Fibrinogen-Präzipitation. Die klinische Erfahrung mit dem System reicht zirka zehn Jahre zurück, und inzwischen wurden weltweit über 50.000 Einzelbehandlungen

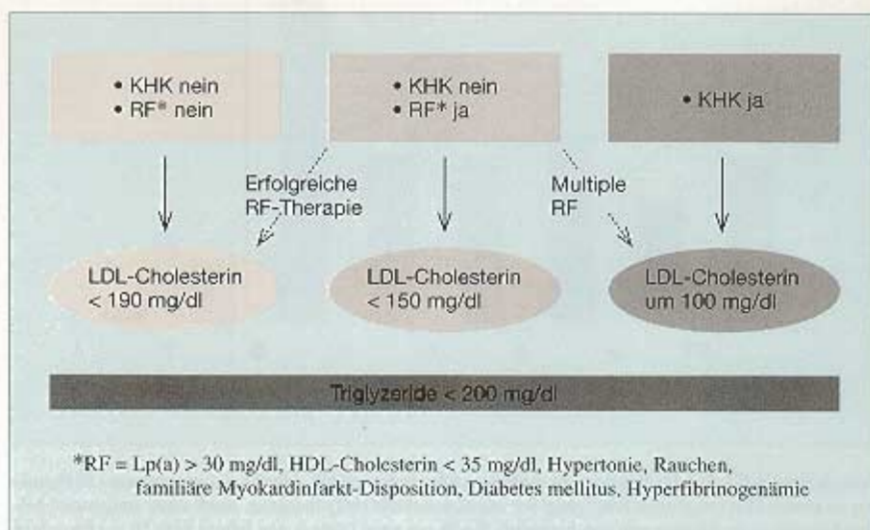


Abb. 3: Die therapeutische Stell- und Zielgröße bei der Behandlung der Hypercholesterinämie ist das LDL-Cholesterin. Die anzustrebende Konzentration ist abhängig von dem klinischen Befund und dem Risikoprofil des individuellen Patienten. Während bei nachgewiesener koronarer Herzkrankheit LDL-Cholesterinwerte von 100 mg/dl erreicht werden sollten, können bei koronar Gesunden ohne Vorliegen anderer Risikofaktoren LDL-Cholesterinwerte von 190 mg/dl als akzeptabel angesehen werden. Hingegen gilt als das therapeutische Ziel bei noch KHK-Gesunden, aber Trägern von Risikofaktoren, ein LDL-Cholesterin von 150 mg/dl als Richtgröße. Die Triglyzeridwerte sollten nach Möglichkeit nicht wesentlich über 200 mg/dl liegen.

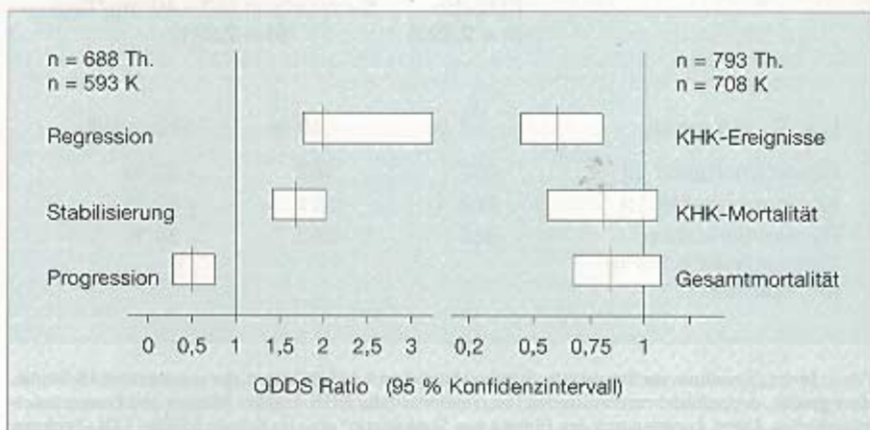


Abb. 4: Eine von Blankenhorn und Hodis [1] durchgeführte Metaanalyse der wichtigsten großen, angiographisch kontrollierten Interventionsstudien zeigt, daß eine drastische Cholesterinsenkung, unabhängig von der getroffenen Maßnahme, geeignet ist, im Verlauf weniger Jahre (im Durchschnitt zwei Jahre Laufzeit der Studien) eine Regression atherosklerotischer Plaques, eine verminderte Progression atherosklerotischer Plaques und eine deutliche Absenkung der KHK-Ereignisse und -Mortalität zu bewirken.

gen unter Verwendung des von der Firma Braun, Melsungen, vertriebenen Plasmata-Secura-Gerätes durchgeführt. Im Unterschied zu anderen LDL-senkenden Therapieverfahren

erweist sich die H.E.L.P.-Behandlung als wirkungsvoll in der Elimination von insgesamt drei wesentlichen koronaren Risikofaktoren: Neben den LDL werden auch Lp(a) und

Fibrinogen höchst effektiv aus dem Plasma entfernt. Dieses ist von Bedeutung, nachdem sich Fibrinogen nicht nur als rheologisch wirksamer, sondern auch als bedeutender, pathogenetischer Faktor der Atherosklerose erwiesen hat [3, 5, 7, 9].

Ernstzunehmende Argumente gegen eine drastische LDL-Cholesterinsenkung bei bestehender koronarer Herzkrankheit gibt es heute weder für junge noch für ältere Menschen, und dies gilt gleichermaßen für Frauen wie für Männer. In der sekundären Prävention der koronaren Herzkrankheit ist die effiziente Behandlung der Hypercholesterinämie, mit der Zielgröße LDL-Cholesterin 100 mg/dl, heute Stand der wissenschaftlichen und klinischen Kenntnis und verdient daher, in die ärztliche Praxis übernommen zu werden.

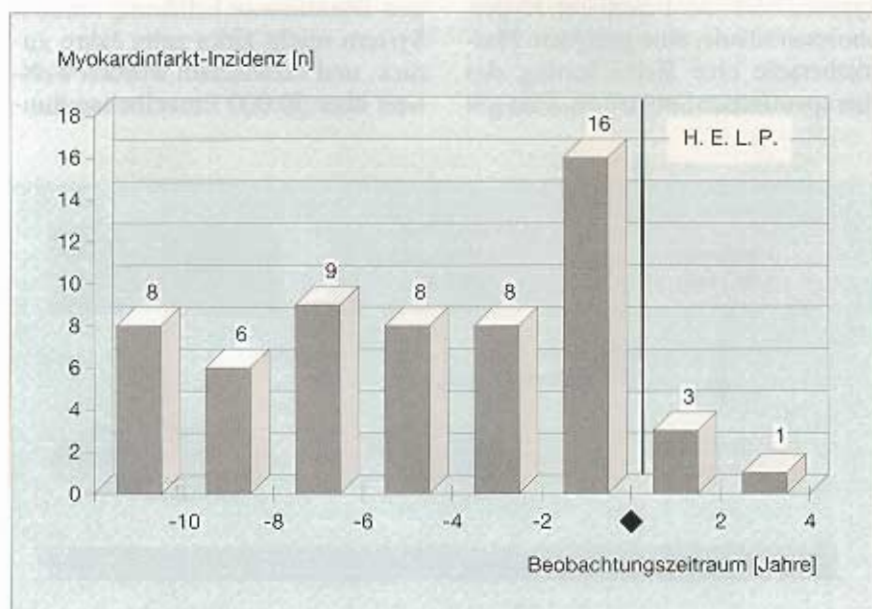


Abb. 5: Eine H.E.L.P.-LDL/Fibrinogen-Apherese führt in einer KHK-Hochrisikogruppe von 186 Patienten zu einem überzeugenden Rückgang der Myokardinfarkt (MI)-Inzidenz. Nach einer steigenden MI-Inzidenzrate in der Gruppe von durchschnittlich acht pro zwei Jahre in den Jahren 2 bis 10 vor Einsetzen der H.E.L.P.-Therapie und 16 Ereignissen in den letzten beiden Jahren vor Einsetzen der Therapie, kommt es unmittelbar nach Beginn der H.E.L.P.-Therapie zu einer prompten Reduktion der Myokardinfarkt-Inzidenz auf drei in den ersten beiden Jahren, und auf nur noch ein Ereignis in den beiden Folgejahren. Dieser Befund unterstreicht die „Clinical Utility“ des H.E.L.P.-Verfahrens bei anderweitig therapierefraktären KHK-Patienten mit ausgeprägter Hypercholesterinämie. Die Ergebnisse sind in vollständiger Übereinstimmung mit dem Nachweis der Regression atherosklerotischer Plaques unter einer H.E.L.P.-Therapie [6], wenn diese über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt wird.

Prof. Dr. med. D. Seidel
 Institut für Klinische Chemie der
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Klinikum Großhadern
 Marchioninistraße 15
 81377 München

Literatur

- Blankenhorn DH, Hodis HN: Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arteriosclerosis and Thrombosis* vol. 14, no. 2 (1994).
- Cremer P, Nagel D, Labrot B et al.: Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS). Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1991).
- Ernst E: Plasma fibrinogen: An independent cardiovascular risk factor. *J. Int. Med.* 227 (1990) 365-372.
- Expert-panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 269 (23) (1993) 3015-3023.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al.: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 322 (1990) 1700-1707.

Weitere Literaturstellen können beim Verfasser angefordert werden.

	Plazebo (n = 2.223)	Simvastatin (20 - 40 mg/Tag) (n = 2.221)	
LDL-C (188 mg/dl)	+ 1 %	- 35 %	122 mg/dl
Gesamtmortalität [n]	256	182	- 30 %
Koronarmortalität [n]	189	111	- 42 %
Bypass/perkutane transluminale Koronar- angioplastie	383	252	- 34 %

Tab. 1: In der „Scandinavian Simvastatin Survival Study“ an 4.444 Patienten, der sogenannten 4S-Studie, einer großen, doppelblind randomisierten Interventionsstudie KHK-kranker Männer und Frauen unterschiedlichen Alters, konnte durch den Einsatz von Simvastatin® eine im Schnitt 35%ige LDL-Senkung erreicht werden. Parallel hierzu kam es zu einer Reduktion der Gesamtmortalität um minus 30 % und der Koronarmortalität um minus 42 % in einem Zeitraum von etwas über fünf Jahren. Die Notwendigkeit einer Bypass/PTCA-Behandlung reduzierte sich um 34 %. Ziel dieser Studie war, sowohl die Koronars als auch die Gesamtmortalität mit Hilfe einer Cholesterinreduktion (Ausgangsbereich 212 bis 303 mg/dl) durch die Gabe von Simvastatin® zu erreichen. Das gesteckte Ziel wurde überzeugend und hochsignifikant erreicht [11].