

Das metabolische Syndrom beginnt im Verborgenen

Wenn der Countdown bereits läuft

ANAHEIM – Nach der „Ticking-Clock“-Hypothese nehmen mikrovaskuläre Komplikationen beim Auftreten einer Hyperglykämie ihren Anfang. Der Countdown für makrovaskuläre Komplikationen dagegen beginnt schon lange vor der Blutzuckerdiagnose. „Diabetes ist zum kardiovaskulären Risikoäquivalent aufgestiegen“, meint Professor Dr. Antonio Gotto, Stanford Medical College, New York, am Satelliten-Symposium von Bristol-Myers Squibb anlässlich des 74. Jahreskongresses der American Heart Association. Deshalb konzentrieren sich die neuen ATP-III-Guidelines für das metabolische Syndrom auf den prädiabetischen Status.

Fünf Risikofaktoren hat das metabolische Syndrom („Syndrom-X“) nach diesen Guidelines. Einer der stärksten Risikofaktoren stellt die Körperfülle dar. Männer mit Taillenumfang von über 102 cm oder Frauen mit über 88 cm sind gefährdet. Erhöhte Triglyzeride über 1,71 mmol/l, HDL unter 1 mmol/l bei Frauen bzw. 1,3 mmol/l bei Männern sowie ein Blutdruck über 135/85 mmHg und eine Nüchtern-

glukose über 6,1 mmol/l sind ebenfalls auf der Risikoseite. Wer 3 von diesen 5 Tatbeständen erfüllt, ist Syndrom-X-positiv. Das Gewicht sollte dann dringend reduziert werden, den Kalorienverbrauch dagegen muss man steigern. Als medikamentöse Erstmassnahme, so Prof. Gotto, verlangen die Guidelines eine Senkung des LDL-Cholesterins. Erst dann kommt das so genannte Non-HDL-Cholesterin dran, das heisst



Prof. Dr. Antonio Gotto

Triglyzeride und weitere für atherogen gehaltene Lipoproteine wie VLDL und ApoB, der ein guter prognostischer Faktor für kardiale Ereignisse zu sein scheint. Erhöhten Non-HDL-Cholesterinwerten begegnet man mit der Intensivierung der therapeutischen Life-Style-Änderung, der Verstärkung der LDL-Senker-Therapie, mit einer Triglyzeridsenkung und Fibraten, um eventuell erhöhtes VLDL zu senken.

Patienten mit spezifischen Dyslipidämien wie einem erniedrigten HDL sind ebenfalls mit einem Statin oder Resinen als LDL-Senker zu behandeln, so Prof. Gotto. In zweiter Li-

nie sollen bei Patienten mit vorhandenem metabolischem Syndrom eine Gewichtsreduktion und vermehrte physische Aktivität angestrebt werden, sofern sie erhöht sind. „Bei Patienten mit erniedrigtem HDL ist oft das metabolische Syndrom zu finden, aber nicht bei allen“, erklärt Prof. Gotto.

Beim metabolischen Syndrom sind oftmals LDL, Triglyzeride und VLDL gleichzeitig erhöht. Die Patienten benötigen demnach eine Fibrat/Statin-Kombination. Doch wie sind Kombinationen zu handhaben? „Die scheinbar nur unter Gemfibrozil und Cerivastatin in diesem Ausmass auftretende Interaktion scheint auf diese Kombination beschränkt zu sein. Mit anderen Statinen oder auch mit Fenofibrat wurden solche Interaktionen nicht festgestellt.“ Beim Syndrom-X bleibt die Lebensstilumstellung die effektivste Massnahme, wenn sie konsequent

Grosse Statinstudien:

CARE: Cholesterol and Recurrent Events, n = 4159, Pravastatin 40 mg/d vs. Placebo, ca. 5 Jahre

WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study, n=6595, Pravastatin 40 mg/d vs. Placebo, ca. 5 Jahre

LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, n = 9014, Pravastatin 40 mg/d vs. Placebo, ca. 6 Jahre

HPS: Heart Protection Study, n = 20536, Simvastatin 40 mg/d vs. Placebo und Vitamincocktail, ca. 5 Jahre

AFCAPS/TEXCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, n = 6605, Lovastatin 20 bis 40 mg/d vs. Placebo, ca. 5 Jahre

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study, n = 4444, Simvastatin 20 bis 40 mg/d, ca. 5 Jahre

durchgeführt wird. So schwierig dies auch ist. Der Ertrag ist der Anstrengung dafür angemessen.

Wie sicher sind Statine eigentlich?

Neue Studienresultate geben Hinweis

ANAHEIM – Eine Lebensstiländerung ist das sicherste punkto Risiko, um das metabolische Syndrom in den Griff zu kriegen. Reicht diese Massnahme aber nicht mehr aus und kommt eine Pharmakotherapie hinzu, muss evident sein, dass diese mehr nützt als schadet.

Schaut man sich die grossen Statinstudien an, wird ersichtlich, dass die verschiedensten kardiovaskulären Risikopopulationen stu-

diert worden sind, in Primär- sowie Sekundärprävention. Eine vor Jahren gestartete Untersuchung macht sich die Daten von drei grossen Statin-Studien zunutze. In der prospektiven PPP-Studie (Pravastatin Pooling Project) wurden die Daten der CARE-, LIPID-, und WOSCOPS-Studien zusammengelegt. Nicht nur die bereits belegte gute kardiovaskuläre Risikoreduktion von Pravastatin (Selipran®) war das Interesse an der Auswertung der über 19 000 Patientendaten, sondern auch die Auswertung der auftretenden Nebenwirkungen. Denn Prava-

statin 40 mg wurde in diesen drei Studien während etwa 5 Jahren über 1 Million Mal verabreicht. Diese „Safety“-Auswertungen wurden nun am 74. Jahreskongress der American Heart Association präsentiert:

Von allen Teilnehmern unterbrachen mehr Patienten aus der Placebogruppe die Therapie als aus der Verumgruppe (28 vs. 23 %).

Die Rangliste der nichtkardiovaskulären Nebenwirkungen (siehe Abb. 1) wird angeführt von urologischen Eingriffen mit etwa 7 %, resümiert der Studienautor Professor Dr. Marc A. Pfeffer, Brigham and Women's Hospital, Boston. Auf Rang 2 mit etwa 6 % sind gastrointestinale Eingriffe zu finden. Rang 3 mit etwa 5 % sind orthopädische Eingriffe. „Alle aufgeführten Nebenwirkungen sind in der Verumgruppe etwa gleich häufig wie in der Placebogruppe“, erklärt Studienleiter Prof. Pfeffer weiter.

Bei langjährigen Therapien stellt sich auch immer wieder die Frage, ob sie kanzerogen sind. Von gesamthaft etwa 20 % aufgetretenen Tumorerkrankungen waren 2 % mit tödlichem Ausgang. Tödliche sowie nichttödliche Krebserkrankungen verteilten sich jedoch gleichmässig auf die Placebo- und die Pravastatin-Population mit je etwa 10 %, so der Experte. Aus den Patientendaten liess sich auch kein spezifischer Tumor ausmachen, der unter der Statinbehandlung speziell häufiger aufgetreten wäre. Was die Blutwerte betrifft, so kommen Daten von über 230 000 Blutanalysen zusammen. Denn in allen drei Studien wurden alle 6 Monate Blutproben in ein Zentrallabor geschickt. Pro Patient sind

Studie	Myositis		Rhabdomyolyse	
	Statin	Kontrolle	Statin	Kontrolle
Pravastatin Pooling Project (CARE, LIPID, WOSCOPS) (n=19,592)	3	7	0	0
4 S (n=4444)	6	1	1	0
AFCAPS/TexCAPS (n=5,605)	21	21	1	2

Abb. 2

das durchschnittlich 13 Blutanalysen. Bei der Auswertung stellte sich nun heraus, dass der Anteil der Patienten mit abnormer Leberfunktion (ALT > 3 x ULN) in der Placebo- und der Pravastatingruppe etwa gleich hoch war (1,5 vs. 1,4 %). Für die CPK-Werte standen nicht gleich viele Daten zur Verfügung. Die Messungen in der LIPID-Studie wurden zwar durchgeführt, aber nicht durch Zentrallabors. Etwa 10 400 CPK-Analysen aus den anderen beiden Studien wurden für die Auswertung verwendet: Abnorme CPK-Erhöhungen konnten weder auf die Placebo- noch auf die Pravastatinseite eindeutig zugeordnet werden, da sie in beiden Patientengruppen etwa gleich häufig vorkamen. Schwere Myopathien oder gar Rhabdomyolysen (siehe Abb. 2) kamen in keiner der beiden Gruppen vor.

„Wir behandeln nicht nur, um das Cholesterin zu senken, sondern auch um das kardiovaskuläre Risiko zu beeinflussen. In der richtigen Patientenpopulation kann der Benefit sehr klar zu Tage treten. Was das Ri-

siko der Nebenwirkungen angeht, so kann man davon ausgehen, dass diese grosse Menge an Daten nun klare Worte spricht“, meint Prof. Pfeffer. Die Nebenwirkungen von Pravastatin (Selipran®) scheinen also gemäss dieser gepoolten Datenfülle des Pravastatin Pooling Projects nicht häufiger zu sein als unter Placebo.

Dass es Statine gibt, deren Nebenwirkungen in der Verum- und in der Placebogruppe in vergleichbarer Zahl auftreten, bestätigt erneut die eben abgeschlossene HPS-Studie. Über 20 000 Patienten wurden während etwa 5 Jahren mit Simvastatin 40 mg behandelt. Auch dieses Statin zeichnete sich in der Studie dadurch aus, nicht mehr Nebenwirkungen zu verursachen als Placebo.

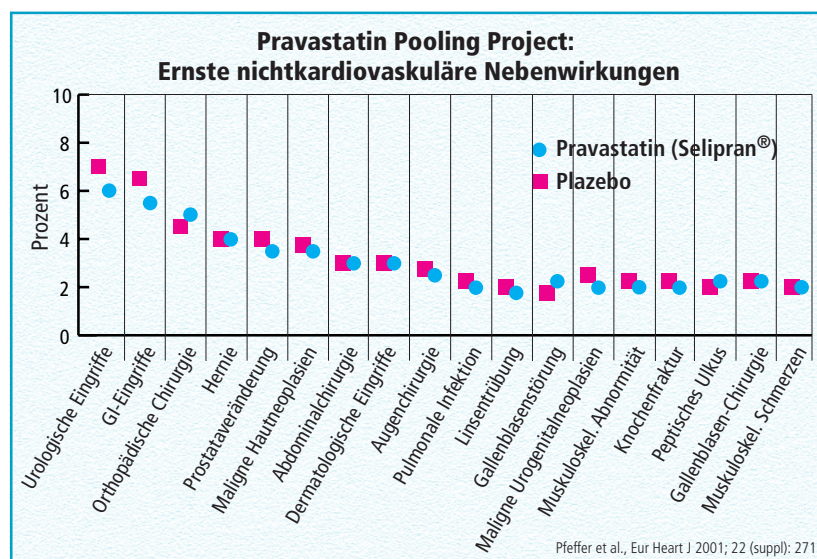


Abb. 1

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Bristol-Myers Squibb AG
Redaktion: Valérie Herzog, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.