

FORTBILDUNG KOMPAKT

Fettstoffwechsel- störungen

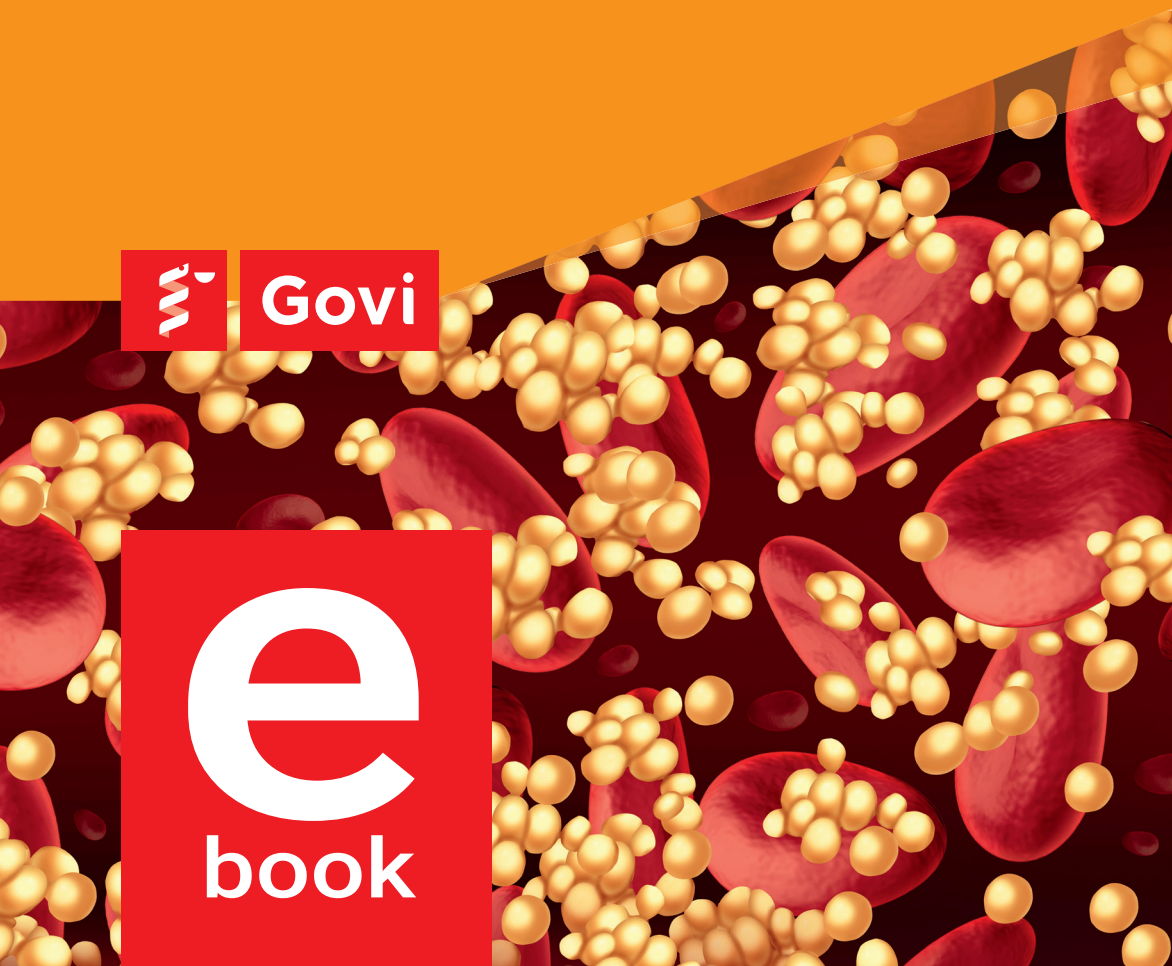
Dietmar Trenk

Danny Kupka



Govi

e
book



Prof. Dr. Dietmar Trenk und Danny Kupka

Fettstoffwechselstörungen

Praxiswissen für die Arzneimitteltherapie

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis

Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrungen erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, dass diese Angabe genau dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweichen. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die von zuständigen Behörden in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Geschützte Handelsnamen (Warenzeichen) wurden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Die erwähnten Handelspräparate wurden lediglich beispielhaft beziehungsweise aus didaktischen Überlegungen heraus gewählt.

Produktbezeichnungen und Warenzeichen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

ISBN 978-3-7741-1459-3

© 2020 Govi (Imprint) in der
Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Apothekerhaus Eschborn,
Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn
avoxa.de, govi.de

Herausgeber: Bayerische Landesapothekerkammer

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Satz: Fotosatz Buck, Kumhausen/Hachelstuhl

Vorwort des Herausgebers

Die jährlich veröffentlichten Daten des Statistischen Bundesamtes zeigen, dass kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor die Liste der häufigsten Todesursachen in Deutschland wie auch in der westlichen Welt anführen. Große Studien haben eine Reihe von Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen identifiziert. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht und insbesondere Fettstoffwechselstörungen.

Die Beziehung zwischen erhöhtem LDL-Cholesterin (LDL-C) und der Entwicklung einer Arteriosklerose wird aufgrund genetischer und epidemiologischer Untersuchungen sowie klinischen Studien an > 200.000 Patienten mit LDL-C-senkenden Arzneimitteln als kausal gesichert bewertet. Die Senkung von LDL-C reduziert kardiovaskuläre Ereignisse und senkt die Sterblichkeit der Patienten. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie geben abhängig vom individuellen Risiko Zielwerte für LDL-C vor. Die Zielwerte werden aber in der Praxis nur bei einem kleinen Teil der Patienten erreicht. Ursächlich hierfür sind Nichtbeachtung der Leitlinien, mangelnde Adhärenz und Unverträglichkeiten.

Bei der Pharmakotherapie steht die Behandlung mit Statinen im Vordergrund. Die Kombination mit dem Resorptionshemmer Ezetimib ist eine Option zur stärkeren Senkung von LDL-C oder bei Statinunverträglichkeit. Die derzeit stärkste LDL-C-Senkung wird durch die Behandlung mit PCSK9-Antikörpern erreicht. Für die Cholesterinwerte gilt »Je niedriger, desto besser«.

Der Stellenwert von Omega-3-Fettsäuren wird nach den überraschend positiven Ergebnissen der REDUCE-IT-Studie mit einem Ethylester der Eicosapentaensäure noch kontrovers diskutiert. Lipoprotein (a) nimmt eine zunehmende Rolle als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ein.

Die Referenten stellen die Pathophysiologie und die Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen dar. Unter Bezug auf die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften sowie aktuellen Studien werden die therapeutischen Optionen mit praktischen Fallbeispielen ergänzt dargestellt. Das soll den Teilnehmern erleichtern diese Themen im Alltag besser anzuwenden. Für die Beratung und die Medikationsanalyse bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen werden wichtige Aspekte zur Pharmakologie der Wirkstoffe und potenzielle Interaktionen besprochen.

Im Namen des Vorstandes und des Fortbildungsausschusses danke ich den beiden Autoren und Vortragenden und wünsche Ihnen, liebe Kolleginnen und Kollegen, eine interessante Lektüre unserer 100. Ausgabe. Mit ihr sind stolze 50 Jahre rot-weiße Schriftenreihe ins Land gezogen.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Thomas Benkert

Präsident der Bayerischen Landesapothekerkammer

Vorwort der Autoren

Die 100. Jubiläumsausgabe der Schriftenreihe der Bayerischen Landesapothekerkammer widmet sich dem Thema Fettstoffwechselstörungen (Dyslipidämien). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind immer noch Todesursache Nummer 1 nicht nur in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2018), sondern in allen Industrienationen. Im Mittelpunkt der therapeutischen Bestrebungen steht dabei in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften die konsequente Senkung des LDL-Cholesterins, da durch diese eine signifikante Verbesserung der Prognose der Patienten nachgewiesen werden konnte. Die in Laienmedien immer wieder bestrittene Bedeutung von erhöhtem Cholesterin und der Entwicklung einer Arteriosklerose wird in Fachkreisen aufgrund großer genetischer, epidemiologischer und therapeutischer Studien als kausal gesichert gewertet. Die rasante Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze, die bereits für die Therapie zur Verfügung stehen, oder zurzeit noch in der Phase III der Klinischen Prüfung untersucht werden, hat vielversprechende neue, sehr wirkungsvolle Arzneistoffe hervorgebracht, um den Fettstoffwechsel bei Patienten noch stärker positiv zu beeinflussen. Ziel dieses Bandes ist es, die etablierten Therapeutika und die Neuerungen zusammenfassend darzustellen. Dazu sind die Informationen, Erfahrungen und aktuellen Studiendaten für die Therapie von Fettstoffwechselstörungen in diesem Buch zusammengetragen, um auf dem Boden der aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften einen Eindruck zur individuellen Lipidsenkung bei häufigen Krankheitsbildern zu vermitteln.

Die Autoren sind an universitären, kardiovaskulären Schwerpunktzentren im Bereich der Klinischen Pharmakologie bzw. Kardiologie beschäftigt. Dietmar Trenk ist in der klinischen Pharmakologie am Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen tätig. Danny Kupka arbeitet in der Kardiologie des Klinikums der Universität München. Die Autoren sind häufig entweder beratend bzw. im direkten Patientenkontakt mit Fragen der Beeinflussung von Fettstoffwechselstörungen konfrontiert. Ziel dieses Bandes ist, dazu beizutragen, die Kompetenz der Apothekerin/ des Apothekers im Kontakt mit den medizinischen Fachkreisen und insbesondere im Beratungsgespräch mit PatientInnen mit Fettstoffwechselstörungen zu stärken.

Dietmar Trenk und Danny Kupka
Frühjahr 2020

Inhaltsverzeichnis

Vorwort des Herausgebers	5
Vorwort der Autoren	6
1. Einleitung	11
1.1 Diagnostik	11
2. Arteriosklerose	12
2.1 Genetik	12
2.2 Epidemiologische und genetische Aspekte der Arteriosklerose	14
2.3 Abschätzung des kardiovaskulären Risikos	16
3. Die 2019er ESC/EAS Leitlinie zum Management von Dyslipidämien; Lipid-Modifikation zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Überblick	19
3.1 Kardiovaskuläre Risikokategorien	19
3.2 Therapieziele	21
3.3 Die neuen Zielwerte für LDL-Cholesterin	24
4. Lipide und Lipoproteine	25
4.1 Physiologie der Lipide	25
4.2 Lipide und Lipoproteine in der Arteriosklerose	27
4.2.1 Triglyceridreiche Lipoproteine und das Risiko von Arteriosklerose	27
4.2.2 Low Density Lipoprotein Cholesterol und das Risiko von Arteriosklerose	27
4.2.3 High Density Lipoprotein Cholesterol und das Risiko von Arteriosklerose	27
4.2.4 Lipoprotein(a) und das Risiko von Arteriosklerose	27
5. Labordiagnostische Aspekte	28
5.1 Präanalytik	28
5.2 Lipide und Lipoproteine	28
5.3 Lipid- und Lipoproteinmessungen zur Schätzung des arteriosklerotischen Risikos	29
6. Lifestyle und Diätetik bei Dyslipidämien	30
7. Pharmakologische Therapie von Dyslipidämien	33
7.1 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)	33
7.1.1 Klinische Wirksamkeit	35
7.1.2 Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Statinen	37
7.1.3 Einfluss von Statinen auf Lipidparameter und Verträglichkeit	38
7.1.4 Pharmakokinetik der Statine	39
7.2 Cholesterin-Resorptionshemmer	42
7.2.1 Klinische Wirksamkeit	42
7.2.2 Einfluss von Ezetimib auf Lipidparameter und Verträglichkeit	43
7.2.3 Pharmakokinetik von Ezetimib	44

7.3	Ionenaustauscher	44
7.3.1	Klinische Wirksamkeit	44
7.3.2	Einfluss von Ionenaustauschern auf Lipidparameter und Verträglichkeit	45
7.4	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) Inhibitoren	45
7.4.1	Klinische Wirksamkeit	47
7.4.2	Einfluss von PCSK9-Antikörpern auf Lipidparameter und Verträglichkeit	49
7.4.3	Anwendung/Verordnung von PCSK9-Antikörpern in der Praxis	50
7.5	Bempedoinsäure	51
7.5.1	Klinische Wirksamkeit	52
7.5.2	Einfluss von Bempedoinsäure auf Lipidparameter und Verträglichkeit	53
7.6	Fibrate	54
7.6.1	Klinische Wirksamkeit	54
7.6.2	Einfluss von Fibraten auf Lipidparameter und Verträglichkeit	54
7.7	Omega-3-Fettsäuren	55
7.7.1	Klinische Wirksamkeit	55
7.7.2	Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Lipidparameter und Verträglichkeit	56
7.8	Lipidapherese	56
7.8.1	Klinische Wirksamkeit	57
7.8.2	Einfluss der Lipidapherese auf Lipidparameter und Verträglichkeit	58
7.9	Ausblick auf neue Therapieprinzipien in klinischer Entwicklung	58
7.9.1	Inclisiran zur Senkung von PCSK9 durch siRNA-Interferenz	58
7.9.2	Impfung gegen PCSK9	59
7.9.3	Lipoprotein(a) als Risikofaktor	59
7.9.3.1	Therapeutische Ansätze zur Senkung von Lipoprotein(a)	60
7.9.3.2	Antisense-Oligonukleotide (ASOs) zur Senkung von Lipoprotein(a)	61
8.	Statin-assoziierte Muskel-Symptome (SAMS)	63
9.	Adhärenz	66
10.	Therapiestrategien in verschiedenen klinischen Situationen	68
10.1	Familiäre Dyslipidämien	68
10.1.1	Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL)	68
10.1.2	Familiäre Hypercholesterinämie (FH)	69
10.1.2.1	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	69
10.1.2.2	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	70
10.1.2.3	Familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern	70
10.1.3	Familiäre Dysbetalipoproteinämie	70
10.1.4	Genetische Veränderungen bei der Hypertriglyceridämie	71
10.1.5	Andere genetische Erkrankungen des Lipoproteinmetabolismus	71
10.2	Frauen	72
10.3	Ältere	72
10.3.1	Statine in der Primär- und Sekundärprävention	72
10.3.2	Nebenwirkungen, Interaktionen und Medikationsadhärenz	73

10.4	Diabetiker und Patienten mit Metabolischem Syndrom	73
10.4.1	Spezielle Aspekte der Dyslipidämie bei Diabetes mellitus Typ II	73
10.4.2	Evidenz einer lipidsenkenden Therapie	73
10.4.2.1	Low density Lipoprotein Cholesterin	73
10.4.2.2	Triglyceride und high density Lipoprotein Cholesterin	74
10.4.2.3	Typ I Diabetiker	74
10.5	Patienten mit koronarer Herzerkrankung und akutem Koronarsyndrom	75
10.5.1	Lipidsenkende Therapie der Patienten mit akutem Koronarsyndrom	75
10.5.2	Ezetimib bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung	75
10.5.3	PCSK9-Inhibitoren bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung	76
10.5.4	Ungesättigte Fettsäuren bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ..	76
10.5.5	Cholesterylester-Transferprotein (CEPT) Inhibitoren bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung	76
10.5.6	Lipidsenkende Therapie bei Patienten zur Koronarintervention	76
10.6	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	76
10.7	Schlaganfall	77
10.8	Herzschwäche	78
10.9	Patienten mit Herzklappenerkrankungen	78
10.10	Chronische Niereninsuffizienz	78
10.11	Transplantation	79
10.12	Andere Populationen	79
11.	Arteriosklerose und Inflammation	80
12.	Arteriosklerose und klonale Hämatopoese	82
13.	Monitoring der lipidsenkenden Therapie	83
14.	Ausblick	84
Literatur		85
Stichwortverzeichnis		101

1. Einleitung

Vor 59 Jahren entdeckte die sogenannte FRAMINGHAM-Studie Cholesterin als einen der wesentlichen Risikofaktoren für Koronare Herzerkrankung [1]. Diese Beobachtung konnte seither durch eine Vielzahl klinischer Studien bestätigt werden, sodass LDL-Cholesterin (LDL-C) nun als ein wesentlicher Faktor arteriosklerotischer Erkrankungen anerkannt ist. Das bedingt, dass die medikamentöse Reduktion des Serumcholesterins eine wesentliche Bedeutung in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse spielt [2, 3]. Eine Vielzahl molekularbiologischer Targets wurde identifiziert [4]. Nun konnten in den letzten 25 Jahren eine Vielzahl von Inhibitoren entwickelt bzw. getestet werden, die in großangelegten randomisierten Studien eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte wie Schlaganfall und Herzinfarkt erreichten [5].

1.1 Diagnostik

Auch im Bereich der Genetik haben sich seit der Entdeckung des Cholesterols substanzielle Fortschritte ergeben [6]. Die Familiäre Hypercholesterinämie ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die zu einer vorzeitigen arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung führt, wenn das LDL-Cholesterin (LDL-C) lebenslang erhöht ist und hat eine geschätzte Prävalenz von geschätzt 1:250. Unbehandelte männliche Probanden haben ein 50 %-iges Risiko für ein tödliches oder nicht-tödliches koronares Ereignis im Alter von 50 Jahren, und unbehandelte weibliche Probanden haben ein 30 %-iges Risiko im Alter von 60 Jahren. Daher hat eine frühzeitige pharmakologische Intervention eine wesentliche Bedeutung in der Therapie solcher genetischen Erkrankungen.

Zukünftig wird sicherlich ein zusätzlicher Fokus auf Präzisionslipidologie gelegt, in der genetische, klinische und patientenimmanente Eigenschaften zur individualisierten Therapieentscheidung zurate gezogen werden.

In diesem Buch werden wesentliche Aspekte der Arterioskleroseentstehung beschrieben. Es werden labordiagnostische Parameter und die korrekte Präanalytik der Laborproben dargelegt. Der Hauptteil des Buches wird eine Übersicht der wichtigen zugelassenen bzw. in klinischer Prüfung befindlicher neuer Arzneistoffe in der Behandlung der Hyperlipidämie geben und ihren Einsatz in verschiedenen klinischen Situationen erörtern.