

Kardiometabolisches Risikomanagement

LDL: ein besonders Therapieziel bei Typ-2-Diabetes im Zeitalter der EBM?

STEPHAN JACOB (VILLINGEN-SCHWENNINGEN), KARL WINKLER (FREIBURG)

Typ-2-Diabetiker haben eine besonders hohe kardiovaskuläre Gefährdung, die ein umfangreiches Risikomanagement erforderlich macht. Dies wird auch volkswirtschaftlich bedeutsamer, da „Wohlstands“-Diabetes weltweit bei immer jüngeren Patienten entdeckt wird. Die meisten Typ-2-Diabetiker weisen zudem fast alle ein metabolisches Syndrom auf – mit weiteren bekannten Risikofaktoren für die Arteriosklerose. Kardiovaskuläre Interventionsstudien der letzten Jahre zeigen, dass Blutdruck und Lipidsenkung besonders bei Typ-2-Diabetikern eine hohe Effizienz und damit eine besondere Bedeutung haben [1]. Daher muss eine konsequente antihypertensive und lipidsenkende Therapie wesentlicher Bestandteil des kardiometabolischen Risikomanagements bei Typ-2-Diabetes sein.

Lipidintervention

Die LDL-Senkung mit Statinen bei Diabetikern hat in praktisch allen Analysen und eigenständigen Studien einen klaren Vorteil gezeigt. Obwohl typischerweise bei Typ-2-Diabetikern mit metabolischem Syndrom gerade HDL und Triglyzeride auffällig sind, haben Interventionen, die spezifisch auf die Korrektur der erniedrigten HDL-Spiegel (CETP-Inhibitoren bzw. AIM-High; NIACIN) bzw. Senkung der Triglyzeride (DAIS; FIELD; ACCORD LIPID) zielten, in den Outcome-Studien in Kombination mit Statinen keinen zusätzlichen Vorteil gebracht. In Subgruppen-Analysen zeigen Fibrate aber eine signifikante und relevante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse, wenn trotz Statingabe HDL niedrig und Triglyzeride hoch sind [2]. Aus diesem Grund kann bei erhöhten Triglyzeriden

und erniedrigtem HDL unter Statin-Monotherapie die Kombinationstherapie Fibrat/Statin sinnvoll sein.

Die CCT-Metaanalyse der Diabetiker analysierte aus 14 randomisierten Studien (4S, WOSCOPS, CARE, Post-CABG, AFCAPS/TexCAPS, LIPID, GISSI, LIPS, HPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLT, ALERT, CARDS) die Effekte der LDL-Senkung bei 18.686 Patienten (1.466 mit Typ-1-Diabetes und 17.220 mit Typ-2-Diabetes). Bei einem mittleren LDL-C-Ausgangswert von 132 mg/dl (3,4 mmol/l) und einer mittleren Behandlungsdauer von 4,3 Jahren ergab sich bei einer LDL-C-Reduktion um 38,7 mg/dl (1 mmol/l) eine Senkung der Gesamtmortalität um 9 % und eine Senkung der schwerwiegenden vaskulären Ereignisse wie Myokardinfarkt und

Schlaganfall um 21 % – aber kein Effekt auf die nicht vaskuläre Mortalität.

Diese Analyse hatte alle Statin-Studien sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention eingeschlossen. Hervorzuheben ist die CARDS-Studie mit 2.838 Patienten, bei der ausschließlich Patienten mit Typ-2-Diabetes aber ohne kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen wurden. Diese Primärpräventions-Studie musste aufgrund ihres Erfolges vorzeitig abgebrochen werden: Die Gabe von 10 mg Atorvastatin führte frühzeitig zu signifikant weniger kardiovaskulären Ereignissen als in der Placebogruppe [3].

The lower the better: Ist das wahr?

Viele Studien zeigen, dass je niedriger das LDL eingestellt wurde, umso geringer

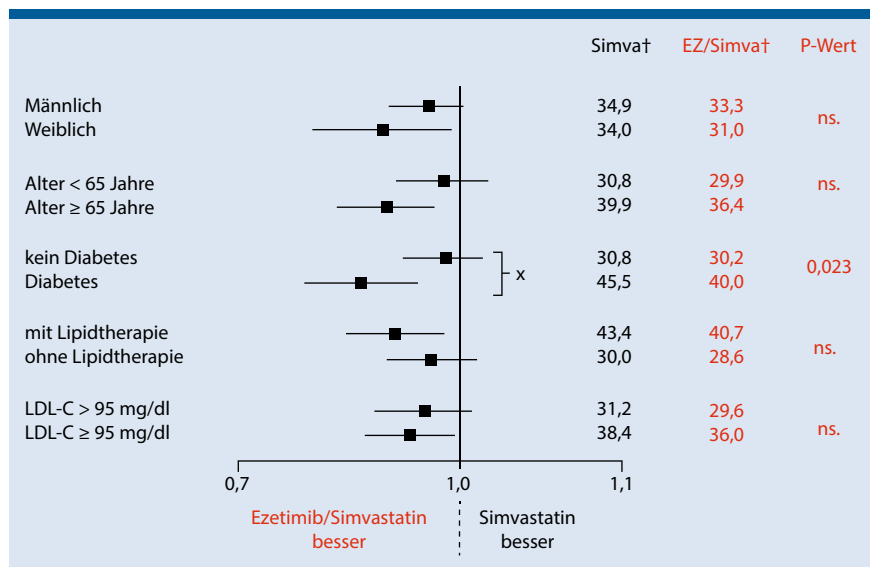
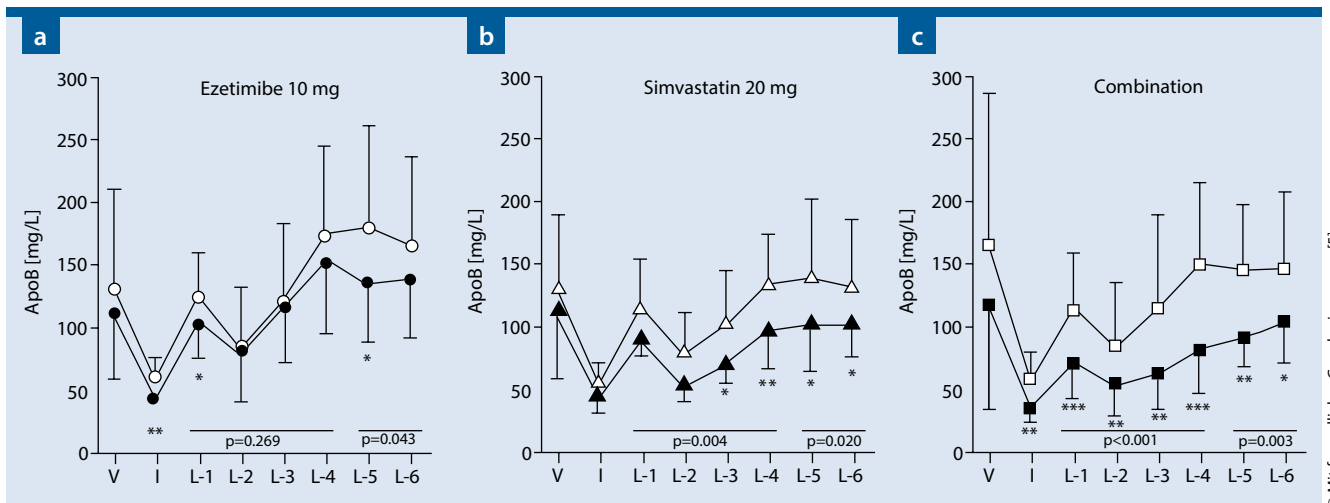


Abb. 1: IMPROVE-IT-Studie, die wichtigsten vordefinierten Subgruppen. † 7-Jahres-Ereignisrate. * p-Interaktion = 0,023; sonst $p > 0,05$ = nicht signifikant. ns.: nicht signifikant.



© Mit freundlicher Genehmigung aus [5]

Abb. 2: V, I, L-1 bis L-6 stehen für VLDL, IDL, LDL-1 bis LDL-6, wobei LDL-5 und LDL-6 die atherogenen small dense LDL repräsentieren. Dargestellt sind die apoB-100 Werte vor bzw. nach 6-wöchiger Behandlung.

fällt die kardiovaskuläre Ereignisrate aus. Um noch niedrigere LDL-Werte zu erreichen, kann man die Statin-Dosen steigern. Wenn dies aber nicht ausreicht, um die Ziele zu erreichen – oder bei Statinunverträglichkeit – kann zusätzlich Ezetimib eingesetzt werden. Der alleinige klinische Nutzen von Ezetimib konnte lange Zeit nicht eindeutig belegt werden. Zwar wies die SHARP-Studie 2010 nach, dass bei Menschen mit Niereninsuffizienz durch eine Ezetimib-Simvastatin-Kombination kardiovaskuläre Ereignisse reduziert wurden. Doch blieb unklar, ob diese Effekte auch bei Menschen ohne renale Einschränkungen zu finden sind und vor allem, ob Ezetimib zu diesem klinischen Effekt überhaupt beigetragen hat.

Auf dem AHA 2014 wurde die IMPROVE-IT-Studie vorgestellt, mit besonders für Typ-2-Diabetiker interessanten Beobachtungen und über 9.000 Patienten pro Behandlungsgruppe [4]. Der primäre Endpunkt umfasste kardiovaskulären Tod, nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, Rehospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und koronare Revaskularisierungen (≥ 30 Tage nach Randomisierung). Alle hatten eine entsprechend gute Kontrolle der anderen Risikofaktoren.

Unter der Behandlung mit der Kombination Ezetrol/Simvastatin waren die LDL-Werte im Median über die Zeit deutlich niedriger (53,7 mg/dl [1,4 mmol/l]) als unter alleiniger Simvastatin-The-

rapie (69,5 mg/dl [1,8 mmol/l]). Der primäre Endpunkt konnte dadurch signifikant reduziert werden, was mit einer „number needed to treat“ (NNT) von 38 verbunden war.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine stärkere LDL-C-Senkung mit Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin mit einem zusätzlichen klinischen Nutzen einhergeht: der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen. Besonders die Subgruppe der Typ-2-Diabetiker profitierte durch die weitere LDL-Senkung und zeigte die größte Senkung der klinischen Ereignisse (**Abb. 1**).

Es gibt einige mögliche Erklärungen, warum gerade bei Diabetes so gute Ergebnisse gesehen werden konnten:

- Je niedriger das LDL eingestellt wird, umso geringer ist das kardiovaskuläre Risiko. Es besteht ein linearer Zusammenhang auch im Bereich mit niedrigeren LDL-Werten.
- Auch andere Effekte durch Ezetimib können eine Rolle spielen. So wurden in der IMPROVE-IT-Studie die Triglyzeride, das HDL und das CRP gegenüber Simvastatin durch Ezetimib günstig beeinflusst. Dies könnte einen günstigen Einfluss auf die Konzentration atherogener small dense LDL gehabt haben, wie wir kürzlich in einer eigenen Studie zeigen konnten [5].

Sowohl Ezetimib allein als auch in Kombination mit Simvastatin war in der Lage die Konzentration atherogener

small dense LDL (L-5 und L-6 in **Abb. 2**) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes signifikant zu senken [4].

Fazit

Die IMPROVE-IT-Studie reiht sich in die lange Liste der Interventions-Studien ein, die gezeigt hatten, dass die Senkung des LDL gerade bei Diabetikern besonders effektiv ist. Neu ist, dass hier erstmals gezeigt wurde, dass eine noch stärkere Senkung des LDL mit Ezetimib über die Wirkung des Statins hinaus auch eine weitere Reduktion des kardiovaskulären Risikos erreichen kann. Im kardiometabolischen Risikomanagement von Diabetikern mit KHK sollte deshalb eine drastische Senkung des LDL angestrebt werden.

Literatur unter cardiovasc.de

Prof. Dr. Stephan Jacob
Praxis für Prävention und Therapie
Brombeerweg 6,
78048 Villingen-Schwenningen
info@praxis-jacob-vs.de

Prof. Dr. Karl Winkler
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Lipidambulanz
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetterstr. 55, 79106 Freiburg
karl.winkler@uniklinik-freiburg.de

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S39-47
2. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-74
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96
4. Cannon CP et al. IMPROVE-IT Trial: A Comparison of Ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin Monotherapy on Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndromes. AHA 2014, Late Breaking Clinical Trials, LBCT.02: Anti-Lipid Therapy and Prevention of CAD, Montag, 17.11.2014. http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf
5. Winkler K, Jacob S, Müller-Schewe T et al. Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small, dense low-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):189-93