

HMG-CoA- Reduktasehemmer

■ Frage:

Bestehen klinisch relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen, insbesondere neuen Cholesterolsynthese-Enzym-Hemmern in der Behandlung von Patienten mit familiär kombinierter Hyperlipidämie?

■ Antwort:

Zur Beantwortung der Anfrage von Herrn Kollegen Kainer erlauben wir uns, kurz eine Beschreibung des relativ komplexen Krankheitsbildes der familiär kombinierten Hyperlipidämie (FCH) voranzustellen.

Patienten mit einer familiär kombinierten Hyperlipidämie tragen ein hohes koronares Risiko. Aufgrund des Plasmalipoproteinprofils lassen sich drei Phänotypen abgrenzen: erhöhte VLDL-Plasmaspiegel (Triglyzeride erhöht), erhöhte LDL-Spiegel (Cholesterin erhöht) und häufig eine kombinierte Erhöhung beider Lipoproteinfraktionen (Cholesterin und Triglyzeride erhöht). Der jeweilige Phänotyp kann sich mit der Zeit verändern, insbesondere bei zusätzlichem Auftreten einer Glukoseintoleranz und bei Übergewicht. Die Ursache dieser relativ verbreiteten Erkrankung (Prävalenz 1%) liegt wahrscheinlich in einer vermehrten Produktion von Apolipoprotein B, dem Trägerprotein von VLDL und LDL, und einer sich hieraus ergebenden gesteigerten Sekretion triglyzeridreicher VLDL-Partikel durch die Leber. Bei einigen FCH-Patienten führt diese Erhöhung des Plasma-VLDL-Pools zu einer ausgeprägten Hypertriglyzeridämie, bei anderen Patienten mit einer effizien-

teren Lipolyse können die VLDL dagegen bis zu cholesterinreichen LDL abgebaut werden. Aus der individuell unterschiedlichen Lipolyse der VLDL ergeben sich die drei zuvor beschriebenen Phänotypen. Bei diesem Umwandlungsprozess können durch Lipidtransfervorgänge sogenannte „small dense-LDL“ entstehen, die ungewöhnlich reich an Triglyzeriden und relativ arm an Cholesterinestern sind. Diese abnormen LDL-Partikel gelten als besonders atherogen, da sie sich leicht oxidieren lassen und aufgrund einer schwachen Liganden-Rezeptorbindung nur verlangsamt über den funktionell sonst normalen LDL-Rezeptorweg abgebaut werden. Eine FCH läßt sich in vielen Fällen mit einer fettarmen Diät, Gewichtsreduktion und wenn notwendig mit einem Fibratderivat ausreichend behandeln. Bei Erhöhung der VLDL und führender Erhöhung der LDL kann das Fibrat auch mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kombiniert werden, hierbei ist jedoch eine sorgfältige Kontrolle der Muskelenzyme erforderlich!

Über den klinischen Nutzen einer Monotherapie der FCH mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer liegen bisher nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, da diese Substanzen vorwiegend zur gezielten Behandlung der Hypercholesterinämie eingesetzt werden. Die triglyzeridsenkende Wirkung der schon länger eingeführten HMG-CoA-Reduktasehemmer (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin) ist im Vergleich zur Cholesterinsenkung nur gering ausgeprägt und liegt bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zwischen 12 und 16%.

Bei Patienten mit einer gemischten Hyperlipidämie, z.B. infolge eines Typ II-Diabetes oder bei Nierenerkrankungen läßt sich mit Simvastatin jedoch eine Absenkung der Triglyzeride zwischen 21 und 28% erreichen. Der im Frühjahr 1997 eingeführte HMG-CoA-Reduktasehemmer Atorvastatin besitzt nach ersten klinischen Studien neben einer ausgeprägten Senkung des LDL-Cholesterins bei der primären Hypercholesterinämie auch eine auffällig stark triglyzeridsenkende Wirkung von 25 bis 30%. Kürzlich wurde für dieses Statin auch bei Patienten mit primärer Hypertriglyzeridämie eine deutliche Triglyzeridsenkung von 26 bis 45% beschrieben. Zu dem seit September 1997 verfügbaren HMG-CoA-Reduktasehemmer Cerivastatin, der zur effektiven LDL-Cholesterinsenkung in einer Mikroprogramm-Dosierung eingesetzt wird, liegen bisher ebenfalls nur wenige klinischen Anwendungsstudien vor. In einer kleineren Studie an Patienten mit primärer Hypercholesterinämie wurde eine Triglyzeridsenkung von 11% und eine LDL-Cholesterinsenkung bis zu 30% beobachtet.

Aus neuen Subgruppenanalysen der 4 S (Simvastatin) und der CARE-Studie (Pravastatin) wissen wir heute, daß in der sekundären Prävention der koronaren Herzerkrankung besonders Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel und begleitender gemischter Hyperlipidämie von einer konsequenten Therapie mit HMG-CoA-Re-

Priv. Doz. Dr. J. Thiery, Prof. Dr. D. Seidel
Institut für Klinische Chemie,
Klinikum Großhadern, Marchionistraße 15,
D-81377 München

duktasehemmern klinisch eindeutig profitieren. Der beeindruckende Rückgang der koronaren Ereignisse bei Diabetikern von 55% in der 4 S-Studie und bei Patienten mit Glukoseintoleranz um 24% in der CARE-Studie ist neben der deutlichen Senkung des LDL-Cholesterin wahrscheinlich auch auf eine Absenkung der erwähnten triglyzeridreichen „small dense LDL“ zurückzuführen, die jedoch auf die Gesamttriglyzeridkonzentration im Plasma nur wenig Einfluß haben. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erfolgte in beiden Studien vielmehr unabhängig von der Höhe der Plasmatrigenyzeridkonzentrationen, allerdings waren Patienten mit ausgeprägter Hypertriglyzeridämie ausgeschlossen. Die klinische Relevanz einer Triglyzeridsenkung auf die koronare Herzerkrankung ist somit immer noch ungeklärt und bleibt umstritten. Gezielte klinische Studien zum klinischen Nutzen der heute verfügbaren HMG-CoA-Reduktasehemmer bei Patienten mit FCH, insbesondere bei Diabetikern sind dringend zu fordern!

Literatur bei den Verfassern

Nachweis einer Allergie gegen Amalgam oder andere Dentallegierungen

■ Frage

Wie ist der Wissenstand beim Nachweis einer Amalgam-Allergie bzw. Verdacht auf Zahnprothesen-Material (Kunststoff, verschiedene Metalle)? Welches Vorgehen wird empfohlen?

■ Antwort

Indikationen und Grenzen der verfügbaren Tests

Dentalwerkstoffe, vornehmlich Legierungen, werden in den letzten Jahren immer wieder angeschuldigt, als „Allergene“ neben Schleimhaut- und Hautveränderungen auch diverse allgemeine Befindlichkeitsstörungen auszulösen. Allergologen wird eine große Zahl von Patienten zugewiesen, bei denen die unterschiedlichsten Beschwerden auf Amalgam, Zahnprothesenmaterial (u.a. Kunststoffe, andere Metalle) bezogen werden. Erhofft wird, daß sich allergologische Zusammenhänge darstellen lassen. Hierfür besteht jedoch nur selten eine Chance.

Wie beim allergischen Kontaktekzem ist auch für eine allergische Kontaktstomatitis, Gingivitis oder Cheilitis der Epikutantest die geeignete Nachweismethode. Die potentiellen Allergene werden in einer Konzentration, die die Haut nicht mehr reizt, für die Auslösung allergischer Reaktionen aber noch hoch genug ist, okklusiv unter speziellen Testpflastern für 24 oder 48 Stunden auf die klinisch gesunde Rücken- oder Brusthaut des Patienten geklebt. Anschließend wird sofort, nach 48 und 72 Stunden abgelesen. Ziel ist es, heraus-

zufinden, welche Substanzen im Testgebiet umschriebene, ekzematöse Reaktionen ausgelöst haben. Expositionszeiten von 7 bis 14 Tagen, wie immer wieder einmal in diesem Zusammenhang empfohlen, sind obsolet. Dies gilt auch für planlose und wiederholte Testungen in kurzen Abständen, da hierdurch iatrogene Sensibilisierungen zu erwarten sind.

Voraussetzung für die antigenspezifische Stimulierung der immunkompetenten T-Lymphozyten ist, daß Antigene (Synonym: Allergene) in ausreichender Menge aus den Kontaktstoffen freigesetzt werden und in die Haut bzw. Schleimhaut penetrieren. Epimuköse Tests an der Mundschleimhaut sind wenig aussagefähig. Durch Verdünnungseffekte und immunologische Besonderheiten der Mundschleimhaut werden wesentlich höhere Allergenkonzentrationen benötigt, um allergische Reaktionen auszulösen.

In vitro-Teste (Lymphozytentransformationstest u.a.) bringen für die Routine-Diagnostik keine nennenswerten Vorteile oder sind aus methodischen Gründen ohnehin nicht anwendbar.

Ein positiver Epikutantest besagt, daß irgendwann eine spezifische Sensibilisierung stattgefunden hat und noch entsprechend geprägte T-Lymphozyten existieren. Er beweist aber nicht, daß ein aktueller Kontakt mit dem entsprechenden Stoff diese Sensibilisierung induziert hat, noch daß die jeweiligen Be-

Prof. Dr. Th. Fuchs
Hautklinik und Poliklinik, Funktionsbereich
Allergologie der Georg-August-Universität,
von-Siebold-Straße 3, D-37075 Göttingen