

Empfehlungen 1999 zur Behandlungs- indikation des Risiko- faktors Cholesterin

Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie, Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose

*E. Battegay^a, O. Bertel^b, R. Darioli^c, F. Gutzwiller^d, U. Keller^e,
C. Nigg^d, G. Nosedà^f, R. Mordasini^g, W. F. Riesen^h*

- ^a Medizinische Universitätspoliklinik, Kantonsspital Basel
^b Kardiologische Abteilung, Medizinische Klinik, Stadtspital Triemli, Zürich
^c Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne
^d Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich
^e Abt. für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Kantonsspital Basel
^f Ospedale della Beata Vergine, Mendrisio
^g Herz-Zentrum Klinik Sonnenhof, Bern
^h Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital, St. Gallen

Hintergründe der Erarbeitung der Empfehlungen

Die Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) richten sich an Grundversorger und Spezialisten, die Patienten mit potentiell erhöhtem kardiovaskulärem Risiko betreuen, also an Allgemeinmediziner, Internisten, Kardiologen, Angiologen und andere Ärzte. Die neuen Empfehlungen gleichen den bewährten, bereits 1992 publizierten Richtlinien zum Risikofaktor Cholesterin [1] und wurden auch auf der Basis von schweizerischen Daten sowie Daten aus der Framinghamstudie retrospektiv evaluiert. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass mittels der neuen Empfehlungen bei der grossen Mehrzahl aller Patienten auf eine Therapie korrekt indiziert zugegriffen oder verzichtet wird. Um eine Basis für die Praxistauglichkeit zu legen, wurde auf grösstmögliche Vereinfachung der Empfehlungen geachtet. In einzelnen Fällen kann deshalb das kardiovaskuläre Risiko von Patienten (Tab. 1 und 2) geringgradig unter- oder überschätzt werden.

Während der nächsten Jahre sollen im Rahmen von prospektiven Studien in Praxis und Spital Er-

fahrungen mit den jetzigen Empfehlungen gesammelt werden. Insbesondere soll die Risikoevaluation durch die in den Empfehlungen publizierten Tabellen mit Datenbasen aus epidemiologischen Studien (Framingham [2] usw.) und bei Hausarztpraxis- und Spitalpatienten im Vergleich zu anderen Richtlinien (Europa [3], USA) konkret evaluiert und verglichen werden. Zudem sollen durch solche Projekte auch die Akzeptanz der Empfehlungen verfolgt und wenn notwendig durch geeignete Massnahmen verbessert werden. Die Evaluierbarkeit der Empfehlungen ist wegen der Einfachheit der Empfehlungen und deren Anwendbarkeit auch in einem Praxislabor leicht möglich. Die AGLA hofft, dass durch die für diese Projekte notwendig werdende Vernetzung mit Gruppen von Hausärzten, Spitalern und Behörden sowie durch Fortbildungsveranstaltungen eine Bekanntmachung der Empfehlungen möglich wird. In der Zwischenzeit wurde durch Verteilung von Sonderdrucken, zusammenfassenden Karten, das Cholesterininformationsprogramm, die Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie und die Schweizerische Herzstiftung eine Verbreitung der Empfehlungen über die Ärzteschaft gesucht. Auf eine Propagierung der Empfehlungen direkt an das interessierte Publikum wurde verzichtet, um der Ärzteschaft zu ermöglichen, die Empfehlungen aus eigener Initiative mit ihren Patienten zu diskutieren.

Bei der Ausarbeitung der Empfehlungen wurden Aspekte der Praxissituation (Patient initial nicht nüchtern, Praxislabor) wesentlich mit in die Überlegungen einbezogen. Die Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose bemühte sich, bei der Ausarbeitung der Empfehlungen ein möglichst breites Spektrum von Fachwissen und praktischer Erfahrung zu berücksichtigen. So waren bei der Ausarbeitung der Empfehlungen Epidemiologen und Public-Health-Spezialisten (F. Gutzwiller, C. Nigg), ein Endokrinologe, Diabetologe und Ernährungsspezialist (U. Keller), Kardiologen (O. Bertel, R. Mordasini, G. Nosedà), ein Laborspezialist (W. F. Riesen), ein internistischer Spitalchefarzt (G. Nosedà) und auch in der Grundversorgung an Medizinischen Polikliniken tätige Ärzte (E. Battegay, R. Darioli) beteiligt. Zudem haben die meisten Mitglieder des Redaktionsausschusses zur Ausarbeitung der Empfehlungen persönliche, langjährige Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit einfachen und komplexen Lipidstoffwechselstörungen und anderen Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes in der Primär- und Sekundärprävention und leiten entsprechende Sprechstunden in Kliniken verschiedener Landesteile.

Die Arbeit im Redaktionsausschuss und im Vorstand der AGLA ist freiwillig und unbezahlt. Der Vorstand der AGLA und damit der Redaktionsausschuss der Empfehlungen wird durch die Mitgliederversammlung der AGLA gewählt. Die AGLA steht allen offen, die an Cholesterin als Risikofaktor oder an Atherosklerose im allgemeinen interessiert sind, insbesondere auch Grundversorgern. Industrievertreter mit potentiellen Interessenkonflikten können nicht Einzelmitglieder der AGLA sein.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Edouard Battegay
Präsident Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose
Medizinische Universitätspoliklinik
Kantonsspital
CH-4031 Basel
E-mail: ebattegay@uhbs.ch

Sponsoren oder deren Vertreter waren während keiner Phase an der Ausarbeitung des Inhaltes der Empfehlungen beteiligt. Auch die Kosten der Erarbeitung der Empfehlungen wurden durch keine Sponsoren gestützt. Der Druck und die Verbreitung der Sonderdrucke, der Druck und die Verbreitung von zusammenfassenden Karten sowie zahlreiche Fortbildungsveranstaltungen zur Vorstellung der Empfehlungen wurden von verschiedenen industriellen Sponsoren finanziert.

Die Empfehlungen basieren im wesentlichen auf Evidenz aus grossen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien, die meist von grossen pharmazeutischen Firmen finanziert wurden. Oft schwierig ist die Finanzierung der Erforschung von Massnahmen und therapeutischen Modalitäten, die ausserhalb der Interessen der pharmazeutischen Industrie liegen. Dadurch werden die Effekte von nicht pharmakologischen Interventionen oder anderen Massnahmen wie zum Beispiel standardisierten Patientenbetreuungsprogrammen wahrscheinlich unterschätzt.

Die AGLA wird die Entwicklungen und die Publikation von neuer Evidenz zum Risikofaktor Cholesterin sorgfältig weiterverfolgen und bei Bedarf aktualisieren, ergänzen oder in Teilbereichen spezifizieren. Die Empfehlungen wurden aber so angelegt, dass sie wahrscheinlich einige Jahre nicht verändert werden müssen. Die Gültigkeitsdauer der Empfehlungen kann jedoch nicht mit Sicherheit abgeschätzt werden. In Bereichen, bei denen aufgrund von gegenwärtig im Gang befindlichen grossen Studien Veränderungen zu erwarten sind (zum Beispiel Zielwerte von Lipiden bei medikamentöser Therapie, siehe unten), wurde mit Absicht auf die Formulierung von spezifischen Angaben verzichtet.

Die Empfehlungen wurden vom Redaktionsausschuss und Vorstand der AGLA verabschiedet und vom Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie nach der Diskussion von wenigen Details Ende 1998 zur Publikation freigegeben. Die FMH hat nun die Publikation des unveränderten Manuskriptes mit diesen einleitenden Klärungen als FMH-approved Guideline ermöglicht. Diese Klärungen basieren auf Fragen des FMH-Vorstandes und berücksichtigen die kürzlich publizierten «Guidelines für Guidelines» (Schweiz Ärztezeitung 1999;80:581-5).

Hintergründe und Ausgangslage

Einleitung

Eine Revision der 1992 publizierten Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin [1] wurde nötig, weil neue Studien eine erhebliche absolute Risikoreduktion bezüglich Entstehung oder Weiterentwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei Behandlung des Risikofaktors Cholesterin zeigen [4–10].

Bei Screening und Diagnostik haben sich seit der Publikation der letzten Empfehlungen zum Risikofaktor Cholesterin 1992 [1] hingegen keine wesentli-

chen neuen Erkenntnisse ergeben. Die Empfehlungen 1999 enthalten deshalb nur wenige Neuerungen zu Screening und Diagnostik des Risikofaktors Cholesterin (siehe «Screening und weitere Abklärung der Dyslipidämien»). Betreffs Details zu Screening und Diagnostik von Lipiden sei auch auf die 1992 publizierten Empfehlungen hingewiesen [1].

Die nachfolgenden Empfehlungen basieren auf Überlegungen zur absoluten Risikoreduktion bei koronarer Herzkrankheit durch eine lipidsenkende Behandlung, auf neuen europäischen Empfehlungen [3] und auf den 1992 in der Schweiz eingeführten und bewährten Richtlinien [1]. Die Empfehlungen stellen einen Konsensus dar und ermöglichen Vereinfachungen sowie Präzisierungen.

Neue Erkenntnisse aus Interventionsstudien mit Morbidität oder Mortalität als Endpunkte

Die medikamentöse Behandlung des Risikofaktors Cholesterin senkt gemäss mehreren neuen Studien die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtmortalität [4–10]. Dies gilt für Männer und Frauen *mit* manifester koronarer Herzkrankheit [6, 7, 9] und *ohne* eine solche Erkrankung [4, 8] sowie für Patienten nach einer Herztransplantation [5, 10]. Ein Nutzen von Statinen ist bei Personen bis zu 75 Jahren bei Therapiebeginn dokumentiert [4, 6–9]. Die Senkung des Cholesterins vermindert dabei das relative und absolute Risiko, ein koronares Ereignis (Angina pectoris, nicht tödlicher und tödlicher Herzinfarkt), den Tod [4–10] und, in Untergruppenanalysen sowie Metaanalysen, einen Schlaganfall [6, 9, 11–15] zu erleiden. Selbst bei Personen mit verhältnismässig niedrigem Gesamtrisiko für eine koronare Herzkrankheit kommt es zu einer relevanten Reduktion des absoluten Risikos, wenn der Risikofaktor Cholesterin behandelt wird [4]. Zudem können durch die Senkung des Cholesterinspiegels kostenträchtige Untersuchungen, invasive Eingriffe und Operationen vermieden werden [4–10, 16]. Deshalb weist eine medikamentöse Cholesterinsenkung bei korrekter Indikationsstellung eine relativ grosse Kosteneffizienz auf [16].

Die neuen Empfehlungen der EAS/ESC/ESH

Aufgrund der neuen Datenlage haben drei europäische Fachgesellschaften gemeinsam (European Atherosclerosis Society, EAS; European Society for Cardiology, ESC; European Society for Hypertension, ESH) [3] und auch die «International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease» [17] im Herbst 1998 neue Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose formuliert.

Die Empfehlungen der EAS/ESC/ESH schlagen eine Intervention vor, wenn das absolute 10-Jahres-Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, 20% übersteigt (absolutes Risiko 2% pro Jahr) [2, 3, 18]. Allerdings unterscheidet sich das absolute Risiko in den verschiedenen Ländern Europas [3]. Zum Beispiel besteht ein geringeres alterskorrigiertes Risiko in der Schweiz, Frankreich, Italien und Griechenland im Vergleich zu nördlicher gelegenen Län-

dem Europas [3]. Zudem liegen unterschiedliche nationale Gegebenheiten im Gesundheitswesen, in der Verfügbarkeit von Abklärungsmethoden und in den bisherigen Empfehlungen vor [3]. Unter Berücksichtigung von Richtwerten regen die EAS/ESC/ESH deshalb die Formulierung von eigenständigen Empfehlungen zur Abklärung und Behandlung von Dyslipidämien in verschiedenen Ländern an [3].

Das Risikofaktorenkonzept

Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Krankheit. Daher bedarf es zunächst einer Gesamtbeurteilung des vorliegenden Risikoprofils [1–3, 17, 18]. Das Risikofaktorenkonzept zielt auf die Behandlung von Patienten und nicht nur von Lipidwerten. Je grösser das absolute Gesamtrisiko und die mögliche absolute Risikoreduktion, desto konsequenter sollen nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapien eingesetzt und eine ganzheitliche Risikoreduktion angestrebt werden.

Grundsätze

Ein geringes lipidabhängiges Risiko, eine koronare Herzkrankheit oder eine manifeste Atherosklerose zu entwickeln, besteht gemäss Empfehlungen der EAS/ESC/ESH bei den nachfolgenden Idealwerten [3]:

- Gesamtcholesterin < 5,0 mmol/l;
- LDL-C < 3,0 mmol/l;
- Triglyzeride < 2,0 mmol/l;
- HDL-C > 1,0 mmol/l.

Ein hohes lipidabhängiges Risiko für die Weiterentwicklung einer Atherosklerose liegt besonders vor bei:

- manifester koronarer, peripherer oder zerebraler Atherosklerose;
- Vorliegen eines Diabetes mellitus (besonders Typ 2);
- besonders stark ausgeprägten einzelnen Risikofaktoren (z. B. familiäre Hypercholesterinämie);
- gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren (z. B. metabolisches Syndrom).

Für die Langzeitbetreuung sind massgebend:

- Prognose des Patienten;
- mögliche absolute Risikoreduktion;
- Behandlungsziel;
- Auswahl der Behandlungsart;
- Motivation und Compliance des Patienten;
- Beratung von gefährdeten Familienangehörigen.

Die Beeinflussung von Risikofaktoren soll:

- Morbidität und Mortalität infolge Atherosklerose vermindern;
- die Anzahl notwendiger Abklärungen und Revascularisationsmassnahmen (perkutane transluminale koronare Angioplastie, aortokoronarer Bypass) reduzieren;
- die Lebensqualität und die mittlere Lebenserwartung ohne Beeinträchtigung durch Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen verbessern;
- alle modifizierbaren Risikofaktoren betreffen;
- bei hohem individuellem Risiko, z. B. bei mehrfachen Risikofaktoren oder genetischen Dyslipidämien, intensiv erfolgen.

Screening und weitere Abklärung der Dyslipidämien

Die Suche nach einer Dyslipidämie ist wichtig bei jedem Erwachsenen, besonders bei Personen mit einer Familienanamnese frühzeitiger koronarer Herzkrankheit oder vorzeitiger anderer atherosklerotischer Manifestationen, bei Familienanamnese einer Dyslipidämie und bei Vorhandensein weiterer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Nikotinabusus [1–3, 17, 18].

Für das Screening genügt in der Regel die Bestimmung des Gesamtcholesterins (TC) [1]. Dazu ist keine Nüchternblutentnahme notwendig. Bei gesunden Personen ohne andere Risikofaktoren und einem Gesamtcholesterin unter 5,0 mmol/l wird keine weitere Lipiddiagnostik empfohlen. Bei einem Gesamtcholesterin über 5,0 mmol/l sollten im Nüchternblut zusätzlich die Triglyzeride und das High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) bestimmt werden. Aus diesen Werten lässt sich das Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) berechnen*.

Die Neueinführung des LDL-C im Vergleich zu den Empfehlungen 1992 [1] ermöglicht eine verfeinerte Bewertung des koronaren Risikos, eine differenziertere Behandlungsindikation und eine sinnvolle Kontrolle des Behandlungserfolges bei medikamentöser Therapie mit Statinen.

Vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie sollen die Lipidwerte durch mindestens eine zweite Bestimmung bestätigt werden, wenn möglich der vorliegende Dyslipidämietyp festgestellt und eine sekundäre Ursache einer Dyslipidämie ausgeschlossen werden.

Behandlungsindikationen zur Lipidtherapie

Die Behandlungsindikationen sind in Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Kommentar

1. In der Regel sollen zwei der drei in der Tabelle 1 aufgeführten Lipidgrenzwerte für die Indikationsstellung zu einer medikamentösen Therapie überschritten sein. In Tabelle 2 sollen zwei der drei aufgeführten Lipidparameter und die in der linken Spalte aufgeführten Risikofaktoren in der Regel für die Indikationsstellung zu einer medikamentösen Therapie vorhanden sein.
2. Als zusätzliche unabhängige Risikofaktoren in Tabelle 2 gelten:

* Das mittels Friedewald-Formel aus Totalcholesterin, HDL-C und Triglyzeriden errechnete LDL-C ist bei Triglyzeridwerten < 4,5 mmol/l anwendbar. Bei Triglyzeriden > 4,5 mmol/l stimmt die Friedewald-Formel nicht.

(Friedewald-Formel: $LDL-C [mmol/l] = TC [mmol/l] - HDL-C [mmol/l] - \frac{Triglyzeride [mmol/l]}{2,2}$)

Tabelle 1

Indikation zur medikamentösen Lipidtherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder anderen Manifestationen einer Atherosklerose (Sekundärprävention) oder einem Diabetes mellitus.

Gesamtcholesterin (TC) (mmol/l)	TC/HDL-C-Quotient	LDL-C (mmol/l)
>5,0	>5,0	>3,0
Mindestens zwei von drei Lipidkriterien für Indikationsstellung nötig.		

Tabelle 2

Indikation zur medikamentösen Lipidtherapie bei Patienten ohne Zeichen einer Atherosklerose (Primärprävention).

Frauen vor Menopause	Frauen nach Menopause und Männer	Lipidkriterien		
andere Risikofaktoren	andere Risikofaktoren	Gesamtcholesterin (TC) (mmol/l)	TC/HDL-C-Quotient	LDL-C (mmol/l)
0 oder 1	0	>8,0	>6,5	>5,0
2 oder mehr	1 oder mehr	>6,5	>5,0	>4,0
mindestens zwei von drei Lipidkriterien sind für Indikationsstellung nötig.				

- familiäre Belastung mit koronarer Herzkrankheit, d.h. koronare Herzkrankheit bei erstgradig verwandten Frauen <65 Jahren oder Männern <55 Jahren;
- Alter (vor allem Männer >50 Jahren und Frauen >60 Jahren);
- Rauchen;
- Hypertonie;
- Adipositas (BMI >30 kg/m²), vor allem wenn stammbetont;
- Triglyzeride >2,0 mmol/l;
- Bewegungsmangel.

In Grenzfällen wird das Vorliegen einer erhöhten Plasmakonzentration von Lipoprotein (a) [Lp(a)] (>300 mg/l), von prokoagulierenden Faktoren (z.B. Fibrinogen, PAI-1), oder von Homozystein den Entscheid für eine aktive Therapie unterstützen.

- Seit der Veröffentlichung der letzten Richtlinien im Jahre 1992 [1] zeigen neue Studien:
 - einen Nutzen in der Sekundärprävention und bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus durch Lipidsenkung mit Statinen selbst bei grenzwertigem Gesamtcholesterin oder LDL-C [6, 7, 9, 19] (Tab. 1);
 - eine kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus, insbesondere bei Typ 2, die sehr hoch ist [20] und derjenigen von Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne Diabetes mellitus entspricht [21] (Tab. 1). Diabetiker vom Typ 1 mit Mikroalbu-

- minurie oder Nephropathie sind ebenfalls koronare, zerebrovaskuläre und peripher vaskuläre Hochrisikopatienten (Tab. 1). Bei Diabetikern ohne Mikroalbuminurie oder Nephropathie ist das Atheroskleroserisiko weniger stark erhöht; einen Nutzen der medikamentösen Lipidsenkung mit Statinen bei Personen mit hohem Atheroskleroserisiko ohne koronare Herzkrankheit (mindestens zwei Lipidkriterien erfüllt plus andere Risikofaktoren, siehe Tab. 2) [4, 8];
- die Notwendigkeit einer ganzheitlichen Risikoeinschätzung bei Indikationsstellung in der Primärprävention (Tab. 2);
- mögliche Schwellenwerte von LDL-C, über denen die lipidsenkende Therapie einen klinischen Nutzen bewirkt (Tab. 1 und 2). Daher wurde neu das LDL-C eingeführt. Damit wird die Voraussetzung für eine bezüglich Nutzen dokumentierte, differenziertere Indikationsstellung geschaffen (Tab. 1 und 2).

Medikamentöse Therapie

Ernährungsumstellung

Die Basis einer lipidsenkenden Therapie besteht in einer Ernährungsumstellung [1, 3]. Diese besteht aus einer verminderten Zufuhr von cholesterinsteigernden, vor allem gesättigten Fetten und Cholesterin sowie einem vermehrten Konsum von Früchten und Gemüse [1, 3]. Alle neueren Studien mit Lipidsenkern wurden von einer Ernährungsumstellung begleitet.

Ausmass der Lipidsenkung

Die Art und Dosierung der medikamentösen Therapie sollte zu einer nachhaltigen Lipidsenkung führen. In Studien, die eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Statine nachwiesen, wurde das LDL-C über Jahre um mindestens 20% gesenkt [4–10, 19, 22–24]. Allerdings besteht über das Ausmass der notwendigen Senkung des LDL-C noch kein Konsensus [22–25]. Entsprechende Studien zur Festlegung des optimalen Ausmasses der Lipidsenkung sind im Gang (siehe auch «Idealwerte»).

Wahl des lipidregulierenden Medikamentes (Tab. 3)

Reduktionen von kardialer und Gesamtmortalität wurden unter Behandlung mit Statinen nachgewiesen [4–10]. Daher ist diese Substanzklasse das Mittel der Wahl bei der Behandlung der Hypercholesterinämie [13]. Dennoch gibt es im Einzelfall, vor allem bei wesentlicher Erhöhung der Triglyzeride (z.B. >5,0 mmol/l), durchaus Einsatzmöglichkeiten für andere Lipidsenker. Hier können nach dem Ausschöpfen nichtpharmakologischer Massnahmen (Ernährung, Ausschluss und Behandlung sekundärer Hyperlipidämien) auch Fibrate verwendet werden [1, 3] (Tab. 3). Die Wahl des Medikamentes richtet sich deshalb auch nach Dyslipidämietyp, Wirksamkeit, Verträglichkeit, medikamentösen Interaktionen und Sicherheit bei langdauerndem Gebrauch [1].

Tabelle 3

Wahl des lipidregulierenden Medikamentes.

	Hypercholesterinämie	Gemischte Hyperlipidämie	Gemischte Hyperlipidämie oder Hypertriglyzeridämie
	TC > 5,0 mmol/l und TG < 2,0 mmol/l	TC > 5,0 mmol/l und TG < 5,0 mmol/l	TC > 5,0 oder < 5,0 mmol/l und TG > 5,0 mmol/l
1. Wahl	Statin	Statin	Fibratderivat
Alternativ	Ionenaustauscher Fibratderivat	Fibratderivat	Statin
Kombinationstherapie	Statin und Ionenaustauscher	Statin und Fibratderivat*	Statin und Fibratderivat*

* Nur bei Patienten mit hohem Risiko: Cave: Erhöhtes Myopathierisiko.

Literatur

- Lipide und die Prävention der koronaren Herzkrankheit: Diagnostik und Massnahmen. Aktualisierte Empfehlungen, Juni 1992. Schweiz Ärztezeitung 1992;73:1593-602. (Evidenzgrad III)
- Kannel W, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 1993;82:137-52. (Evidenzgrad III)
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503. (Evidenzgrad III)
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and in women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22. (Evidenzgrad I)
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333:621-7. (Evidenzgrad I)
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9. (Evidenzgrad I)
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9. (Evidenzgrad I)
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7. (Evidenzgrad I)
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57. (Evidenzgrad I)
- Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398-402. (Evidenzgrad I)
- Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997;28:946-50. (Evidenzgrad I)
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA Reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;129:89-95. (Evidenzgrad I)
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on risk and benefit of different cholesterol lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:187-95. (Evidenzgrad I)
- Crouse J, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997;157:1305-10. (Evidenzgrad I)
- Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-21. (Evidenzgrad I)
- Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Olsson AG, Wilhelmsen L, Wedel H, et al. Cholesterol lowering and the use of healthcare resources. Results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 1996;93:1796-802. (Evidenzgrad I)
- The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. In cooperation with the International Atherosclerosis Society. Coronary heart disease: Reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. www.chd-taskforce.de/guidelines/ (Evidenzgrad III)
- Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-7. (Evidenzgrad III)
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgerirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20. (Evidenzgrad II)
- Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al., for the FINMONICA myocardial infarction register group. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75. (Evidenzgrad III)
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34. (Evidenzgrad III)
- Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5. (Evidenzgrad III)
- Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60. (Evidenzgrad III)
- Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998;97:1446-52. (Evidenzgrad III)
- Pedersen TR. Aggressive lipid-lowering therapy: a clinical imperative. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.):M15-M21 (Evidenzgrad IV)

Recommandations 1999 pour l'indication au traitement du facteur de risque «cholestérol»

Société suisse de cardiologie, Groupe de travail Lipides
et Athérosclérose

E. Battegay^a, O. Bertel^b, R. Darioli^c, F. Gutzwiller^d, U. Keller^e,
C. Nigg^d, G. Nosedà^f, R. Mordasini^g, W. F. Riesen^h

^a Medizinische Universitätspoliklinik, Kantonsspital Basel

^b Kardiologische Abteilung, Medizinische Klinik, Stadtspital Triemli,
Zürich

^c Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne

^d Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich

^e Abt. für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung,
Kantonsspital Basel

^f Ospedale della Beata Vergine, Mendrisio

^g Herz-Zentrum Klinik Sonnenhof, Bern

^h Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital,
St. Gallen

Bases rationnelles de la mise à jour des recommandations

Les recommandations du Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (AGLA) sont destinées aux médecins de premier recours et aux spécialistes, autrement dit aux généralistes, internistes, cardiologues, angiologues et autres médecins assumant la prise en charge des patients à risque cardiovasculaire accru. Ces nouvelles recommandations pour le traitement du facteur de risque cholestérol tiennent compte des recommandations précédentes publiées en 1992 [1]. Cependant elles ont été réévaluées rétrospectivement sur la base des données épidémiologiques suisses ainsi que sur les résultats de l'étude Framingham. Cette démarche a permis de confirmer que, pour la majorité des patients, l'indication à traiter ou non l'hypercholestérolémie avait été évaluée de manière adéquate. De plus, dans l'idée de pouvoir appliquer ces recommandations également au cabinet médical, celles-ci ont été simplifiées dans une mesure aussi grande que possible. De ce fait, il se peut que le risque

cardiovasculaire apparaisse comme légèrement sur- ou sous-estimé dans quelques cas (tab. 1 et 2).

Au cours des prochaines années, des données prospectives réalisées au cabinet médical et à l'hôpital seront acquises quant à l'utilisation des recommandations actuelles. Cela concerne plus particulièrement l'évaluation du risque absolu d'accident cardiovasculaire chez les patients de médecine ambulatoire et hospitalière à l'aide des tables de risque fondées sur les études épidémiologiques (Framingham [2], etc.), en comparaison d'autres recommandations (européennes [3], américaines). De plus, c'est à travers de tels projets qu'il sera possible d'évaluer l'acceptabilité de ces recommandations et si nécessaire, de les améliorer. Etant donné la simplicité de ces recommandations, leur évaluation et leur utilisation faisant appel au laboratoire du praticien devraient être facilement réalisables. L'AGLA espère pouvoir réaliser ce projet en créant les contacts nécessaires avec des groupes de praticiens, les hôpitaux, les autorités ainsi que les organisations de formation continue. Dans l'intervalle, l'AGLA s'est attaché à diffuser largement ses recommandations auprès de la communauté médicale, sous forme de tirés-à-part et de cartes plastifiées, via le programme d'information cholestérol, la Société suisse de cardiologie et la Fondation suisse de cardiologie. En revanche, dans l'idée de laisser l'initiative au médecin de discuter de ces recommandations avec son patient, nous avons renoncé à les distribuer directement au public.

Au cours de l'élaboration de ces recommandations, différents aspects spécifiques au cabinet médical ont été pris en compte (patient à jeun ou non, laboratoire du praticien). L'AGLA s'est par ailleurs efforcé d'intégrer un large spectre de connaissances théoriques ainsi que d'expériences pratiques dans la mise à jour des recommandations. Cela explique la composition du groupe de travail faisant appel à la collaboration d'épidémiologues et de spécialistes en santé publique (F. Gutzwiller, C. Nigg), d'un spécialiste en endocrinologie, diabétologie et nutrition (U. Keller), de cardiologues (O. Bertel, R. Mordasini, G. Nosedà), d'un spécialiste de laboratoire d'analyses médicales (W. F. Riesen), d'un médecin-chef du service de médecine interne hospitalier (G. Nosedà) ainsi que de deux médecins cadres de Policliniques médicales universitaires (E. Battegay, R. Darioli).

Par ailleurs, la plupart des membres du Groupe de rédaction ont contribué à l'élaboration de ces nouvelles recommandations, en tenant compte de leur longue expérience personnelle dans la prise en charge des dyslipidémies simples ou complexes, associées ou non à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension et le diabète, qu'il s'agisse de prévention primaire ou secondaire. Enfin, il est à noter que la plupart des membres du Groupe de rédaction gèrent de telles consultations dans les cliniques et policliniques des différentes régions du pays.

Au plan financier, les membres du Comité de l'AGLA et du groupe de rédaction élu par l'AGLA étaient volontaires et n'ont pas été rétribués pour ce fait.

Correspondance:

Prof. Dr Roger Darioli

Policlinique Médicale Universitaire

Rue César-Roux 19

CH-1005 Lausanne

E-mail: Roger.Darioli@hospvd.ch

L'AGLA est un groupe de travail de la Société suisse de cardiologie, ouvert à toute personne, en particulier aux médecins de premier recours, qui s'intéressent aux facteurs de risque cardiovasculaire ou de manière plus générale à l'athérosclérose. En revanche des représentants de l'industrie exposés à des conflits d'intérêt potentiels ne sont pas admis à titre de membres de l'AGLA.

Les sponsors ou leurs représentants n'ont participé à aucune phase de l'élaboration des recommandations et ce coût n'a pas été assumé par l'industrie. En revanche, c'est grâce à leur soutien financier que l'impression et la distribution des imprimés spéciaux, des cartes ainsi que la mise sur pied de nombreux cours de formation continue ont été possibles.

Les recommandations sont pour l'essentiel basées sur l'évidence médicale fournie par les grandes études d'intervention prospectives, randomisées et contrôlées qui dans la plupart des cas ont été financées par les grandes firmes pharmaceutiques. Il s'avère cependant souvent difficile de pouvoir financer la recherche relative aux modalités thérapeutiques qui se situent en dehors des champs d'intérêt de l'industrie pharmaceutique et qui devraient pouvoir trouver d'autres sources de financement. De ce fait, on sous-estime probablement l'efficacité des interventions non pharmacologiques ou d'autres mesures thérapeutiques telles que par exemple les programmes de prise en charge standardisée de patients.

L'AGLA va continuer à observer avec soin les développements et publications de nouvelles évidences concernant le facteur de risque cholestérol, en veillant à actualiser, compléter, ou spécifier ses recommandations. Les recommandations actuelles ont été remaniées de telle sorte qu'elles ne devraient vraisemblablement pas être modifiées sous peu. Cependant nous sommes conscients qu'il n'est guère possible d'estimer de façon précise leur durée de validité. En effet, des grandes études d'intervention sont en cours et l'on peut s'attendre à des changements en particulier pour ce qui concerne les valeurs cibles lipidiques à atteindre sous traitement médicamenteux (cf. ci-dessous).

Ces recommandations ont été revues par notre groupe de travail, par le comité de l'AGLA, ainsi que par le comité de la Société suisse de cardiologie, et, après discussion de quelques points de détails, ont été transmis pour leur première publication à la fin 1998.

La version actuelle a été acceptée par la FMH, sans modifications autres que ces remarques introductives, à titre de «Guidelines approuvées» par la FMH.

Ces remarques obéissent aux recommandations du Comité de la FMH relatives aux «Guidelines for guidelines» publiées récemment (Schweiz Ärztezeitung 1999;80:581-5).

Bases rationnelles

Introduction

Les dernières recommandations relatives au traitement du facteur de risque «cholestérol» par le groupe

de travail «Lipides et Athérosclérose» (GSLA) datent de 1992 [1]. Une révision de ce texte est devenue nécessaire car les études menées dans l'intervalle ont démontré que le traitement de ce facteur de risque a entraîné une diminution importante du risque absolu de cardiopathie coronarienne ainsi que de l'aggravation de cette maladie [4-10].

En revanche, aucune découverte significative n'a été réalisée du point de vue dépistage et diagnostic des dyslipidémies. C'est la raison pour laquelle les recommandations 1999 n'apportent que très peu d'éléments nouveaux à ce sujet (voir «Dépistage et diagnostic des dyslipidémies»). Pour plus de détails sur le dépistage et le diagnostic des lipides sanguins, il convient donc de se reporter aux recommandations publiées en 1992 [1].

Les recommandations suivantes se fondent sur l'analyse de l'efficacité du traitement hypolipémiant sur la réduction du risque absolu de maladie coronarienne, sur les nouvelles recommandations européennes [3] et sur nos précédentes recommandations éditées en 1992 [1], ces dernières s'étant par ailleurs révélées très utiles jusqu'à ce jour. Enfin, ces recommandations qui résultent d'un consensus visent à simplifier et préciser la tâche du médecin.

Résultats des études récentes d'intervention ayant eu pour objectif d'évaluer la mortalité et la morbidité

Selon les études récentes d'intervention, le traitement médicamenteux hypocholestérolémiant a démontré une réduction de la morbidité et mortalité cardiovasculaires ainsi que de la mortalité totale [4-10]. Cet effet a été observé aussi bien chez les femmes que chez les hommes porteurs [6, 7, 9] ou non [4, 8] de cardiopathie ischémique que chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque [5, 10]. L'effet bénéfique des statines a donc été bien documenté, y compris chez les personnes âgées. Cependant l'âge maximal au moment de l'inclusion dans les études n'a pas dépassé 75 ans [4, 6-9]. Ainsi, l'abaissement du taux de cholestérol s'est traduit par une diminution du risque relatif et absolu d'accident coronarien (angine de poitrine, infarctus du myocarde non mortel ou mortel) et de mortalité [4-10]. De plus, les analyses de sous-groupes et les méta-analyses ont montré une diminution significative du risque d'accidents vasculaires cérébraux [6, 9, 11-15]. A noter que sous l'effet du traitement de ce facteur de risque «cholestérol» une diminution notable du taux absolu d'accidents coronariens a aussi été observée chez les sujets dont le risque coronarien était relativement bas [4]. Enfin, l'abaissement du taux de cholestérol a permis de réduire le nombre d'investigations coûteuses ainsi que celui des interventions de revascularisation de type angioplastie endoluminale ou pontage aorto-coronarien [4-10, 16]. Il apparaît ainsi que le traitement pharmacologique de l'hypercholestérolémie est devenu une mesure particulièrement rentable, pour autant que soit prescrit le médicament approprié [16].

Les nouvelles recommandations de l'EAS, de l'ESC et de l'ESH

Les nouvelles données du problème ont incité trois sociétés médicales européennes (European Atherosclerosis Society, European Society for Cardiology, European Society for Hypertension) [3] ainsi que l'International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease [17] à unir leurs efforts pour élaborer, en automne 1998, de nouvelles recommandations portant sur la prévention de l'athérosclérose.

L'EAS, l'ESC et l'ESH recommandent d'intervenir lorsque le risque absolu de développer une cardiopathie coronarienne dans les 10 ans est supérieur à 20% (risque absolu: 2% par an) [2, 3, 18]. Cependant, le risque absolu n'est pas le même dans tous les pays européens [3]. Le risque corrigé selon l'âge, par exemple, est plus faible en Suisse, en France, en Italie et en Grèce que dans les pays du Nord de l'Europe [3]. En outre, il existe des différences nationales concernant les systèmes de santé publique et la disponibilité des moyens pour le dépistage et le traitement des dyslipidémies [3]. C'est pourquoi les experts de l'EAS, de l'ESC et de l'ESH proposent que lors de l'élaboration des recommandations pour le dépistage et le traitement des dyslipidémies soit prise en compte la spécificité de chaque pays, mais dans le cadre de leurs valeurs indicatives [3].

Le concept des facteurs de risque

Comme plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de l'athérosclérose, il est nécessaire de procéder d'abord à une évaluation globale du profil de risques [1-3, 17, 18]. Le concept des facteurs de risque est avant tout destiné à optimiser le traitement des patients et non pas à corriger uniquement les valeurs lipidiques. Plus le risque global absolu est élevé et plus il semble possible de réduire ce risque, plus il convient alors d'accentuer les mesures thérapeutiques aussi bien non médicamenteuses que médicamenteuses pour procéder à une réduction globale du risque athérogène.

Principes

D'après les recommandations de l'EAS, de l'ESC et de l'ESH, le risque «lipidique» de développer une athérosclérose coronarienne ou d'autre localisation est faible chez les sujets présentant les valeurs idéales suivantes [3]:

- cholestérol total < 5,0 mmol/l;
- LDL-C < 3,0 mmol/l;
- triglycérides < 2,0 mmol/l;
- HDL-C > 1,0 mmol/l.

Le risque «lipidique» d'aggraver l'athérosclérose est élevé dans les cas suivants:

- athérosclérose coronarienne, périphérique ou cérébrale manifeste;
- diabète (en particulier de type 2);
- facteur de risque particulièrement prononcé (p.ex. hypercholestérolémie familiale);

- présence simultanée de plusieurs facteurs de risque (p.ex. «syndrome métabolique»).

Pour le suivi thérapeutique de longue durée, il convient de considérer les points suivants:

- le pronostic;
- la possibilité de réduire le risque absolu;
- le but du traitement;
- le choix du type de traitement;
- la motivation et l'observance du patient;
- les conseils aux proches des victimes de maladie cardiovasculaire ischémique.

La correction des facteurs de risque a pour but de:

- diminuer la morbidité et la mortalité dues à l'athérosclérose;
- réduire le nombre d'investigations et d'interventions de revascularisation (angioplastie transluminale, pontage aorto-coronarien);
- améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie en veillant à ce que le patient ne soit pas gêné par les conséquences de la maladie cardiovasculaire ischémique;
- agir sur l'ensemble des facteurs de risque modifiables;
- renforcer les mesures préventives en cas de risque individuel prononcé, p.ex. chez les patients exposés à plusieurs facteurs de risque ou chez ceux qui souffrent d'une dyslipidémie familiale.

Dépistage et diagnostic des dyslipidémies

Une recherche de dyslipidémie doit s'effectuer chez tous les adultes, en particulier chez ceux qui ont des antécédents familiaux de cardiopathie ischémique précoce ou d'autres manifestations athéromateuses prématurées, des antécédents familiaux de dyslipidémie ainsi que chez ceux qui présentent d'autres facteurs de risque, tels que le diabète, l'hypertension ou le tabagisme [1-3, 17, 18].

Le dosage du cholestérol total (CT) est suffisant pour le dépistage [1] et le patient ne doit pas nécessairement être à jeun lors de la prise de sang. Un bilan diagnostique additionnel ne s'impose pas chez les personnes saines qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque et dont le cholestérol total est inférieur à 5,0 mmol/l. En revanche, si le cholestérol total est supérieur à 5,0 mmol/l, il convient de compléter le bilan par un dosage des triglycérides et du HDL-C (cholestérol liés aux lipoprotéines de haute densité) sur un échantillon sanguin prélevé le matin à jeun. Ces trois paramètres permettront ainsi de calculer le taux de LDL-C (cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité)*.

* Pour le calcul du taux de LDL-C la formule de Friedewald est applicable pour autant que le taux de triglycérides ne dépasse pas 4,5 mmol/l.

(Formule de Friedewald: $LDL-C [mmol/l] = TC [mmol/l] - HDL-C [mmol/l] - \frac{triglycéride [mmol/l]}{2,2}$)

Tableau 1

Indication au médicament hypolipémiant en cas de maladie coronarienne ou d'autres localisations d'athérosclérose (prévention secondaire) ou en cas de diabète (prévention primaire ou secondaire).

Cholestérol total (CT) (mmol/l)	Index CT/HDL-C	LDL-C (mmol/l)
>5,0	>5,0	>3,0

La présence d'au moins deux des trois critères lipidiques indiqués ci-dessus est requise pour l'instauration d'un traitement médicamenteux.

Tableau 2

Indication au traitement médicamenteux hypolipémiant chez les patients ne présentant aucun signe d'athérosclérose (prévention primaire).

Femmes préménopause	Femmes postménopause et hommes	Critères lipidiques		
autres facteurs de risque	autres facteurs de risque	cholestérol total (CT) (mmol/l)	index CT/HDL-C	LDL-C (mmol/l)
0 ou 1	1	>8,0	>6,5	>5,0
2 ou plus	1 ou plus	>6,5	>5,0	>4,0

La présence d'au moins deux des trois critères lipidiques indiqués ci-dessus est requise pour l'instauration d'un traitement médicamenteux.

Par comparaison aux recommandations de 1992 [1], l'introduction du LDL-C dans les recommandations actuelles fournit une estimation plus précise du risque coronarien, une indication thérapeutique plus nuancée et un contrôle plus rigoureux de l'efficacité thérapeutique des statines.

Enfin, avant d'instaurer un traitement médicamenteux, il y a lieu de répéter au moins une fois le dosage des lipides, de déterminer si possible le type de dyslipidémie et d'écarter toute cause secondaire de dyslipidémie.

Indications au traitement d'une dyslipidémie

Les indications de traitement au médicament hypolipémiant sont regroupées dans le tableau 1.

Commentaire

1. En règle générale, le dépassement d'au moins deux des trois valeurs limites figurant dans le tableau 1 justifie l'instauration d'un traitement médicamenteux. De même, la présence d'au moins deux des trois paramètres lipidiques mentionnés dans le tableau 2 et des facteurs de risque figurant dans la colonne de gauche justifie également, en règle générale, l'instauration d'un traitement médicamenteux.

2. Les facteurs de risque indépendants suivants sont à considérer pour la décision thérapeutique telle que mentionnée dans le tableau 2:

- antécédents familiaux de maladie coronarienne (MC), c'est-à-dire chez les femmes <65 ans ou chez les hommes <55 ans, s'il s'agit de parents de premier degré;
- âge (> 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes);
- tabagisme;
- hypertension artérielle;
- obésité (IMC > 30 kg/m²), surtout en cas d'obésité abdominale;
- triglycérides >2,0 mmol/l;
- sédentarité.

Dans les cas limites, la présence de l'un des facteurs suivants renforce l'indication thérapeutique: élévation du taux plasmatique de lipoprotéine (a) [Lp (a)] >300 mg/l, des facteurs de coagulation (p.ex. fibrinogène, PAI-1) ou d'homocystéinémie.

3. Les résultats des études d'intervention parues après la publication des recommandations 1992 [1] ont révélé ce qui suit:

- En cas de prévention secondaire chez les patients avec ou sans diabète, l'administration des statines exerce un effet favorable sur le risque cardiovasculaire, même lorsque le cholestérol total ou le LDL-C se situent dans les valeurs limites [6, 7, 9, 19] (tab. 1).
- Une morbidité et mortalité cardiovasculaires très élevées chez les patients diabétiques, en particulier de type 2 [20], dont l'incidence est similaire à celle observée chez les patients coronariens non diabétiques [21]. Les patients diabétiques insulino-dépendants de type 1 avec microalbuminurie ou néphropathie sont également des patients à haut risque vasculaire (soit coronarien, cérébral ou périphérique). Chez les patients diabétiques sans microalbuminurie ou sans autres signes de néphropathie, le risque d'athérosclérose n'est pas aussi élevé (tab. 1).
- En prévention primaire, le traitement hypolipémiant par les statines s'est également révélé bénéfique chez les personnes à haut risque qui cumulent au moins deux des trois critères lipidiques tels que définis dans le tableau 2 [4, 8].
- La nécessité de procéder à une évaluation globale du risque athérogène pour juger de l'indication à un traitement médicamenteux en cas de prévention primaire (tab. 2).
- La détermination des valeurs seuil du LDL-C à partir desquelles le traitement hypolipémiant permet d'obtenir un bénéfice clinique (tab. 1 et 2). C'est la raison pour laquelle le LDL-C a été pris en compte dans les recommandations actuelles. Ce nouveau paramètre additionnel facilite donc le choix thérapeutique et il permet de le justifier.

Tableau 3

Choix des médicaments.

	hypercholestérolémie	hyperlipidémie mixte	hyperlipidémie mixte ou hypertriglycéridémie
	CT >5,0 mmol/l et TG <2,0 mmol/l	CT >5,0 mmol/l et TG <5,0 mmol/l	CT >5,0 ou <5,0 mmol/l et TG >5,0 mmol/l
1 ^{er} choix	statines	statines	fibrates
alternative	résines fibrates	fibrates	statines
traitement combiné	statines et résines	statines et fibrates*	statines et fibrates*

* Seulement chez les patients à haut risque. Cave: risque accru de myopathie.

Le traitement

Mesures diététiques

Celles-ci constituent la base de tout traitement hypolipémiant [1, 3]. Elles visent à réduire l'apport alimentaire en graisses saturées ainsi qu'en cholestérol et à augmenter la consommation de fruits et de légumes [1, 3]. A noter que dans toutes les études cliniques récentes citées ci-dessus, le traitement médicamenteux hypolipémiant a toujours été associé aux mesures diététiques.

Réduction du taux de lipides sanguins

Un traitement médicamenteux approprié et bien dosé devrait entraîner une baisse durable des taux lipidiques. Dans les études au cours desquelles les statines ont permis de réduire le nombre d'événements cardiovasculaires, le LDL-C a été abaissé d'au moins 20% par rapport aux valeurs initiales [4-10, 19, 22-24]. Cependant, les données disponibles actuelles ne permettent pas de fixer l'importance de la réduction nécessaire du taux de LDL-C. Dans l'attente des résultats des études en cours visant à déterminer la baisse lipidique optimale (cf. valeurs idéales sous «Principes»), le consensus n'est pas encore atteint [22-25].

Choix des médicaments hypolipémiants

Comme l'ont prouvé de nombreuses études, les statines réduisent aussi bien la mortalité cardiaque que totale [4-10]. Cette classe de substances représente donc la solution idéale pour le traitement des hypercholestérolémies [13]. Cependant, les autres médicaments hypolipémiants ont encore leur place, notamment en cas de forte augmentation des triglycérides (>5,0 mmol/l). Ainsi, les fibrates peuvent être préconisés pour de telles hypertriglycéridémies qui persistent malgré la mise en œuvre des ressources non pharmacologiques (mesures diététiques, exclusion ou traitement d'une hyperlipidémie secondaire) [1, 3]. Le choix du médicament est déterminé avant tout par le type de dyslipidémie ainsi que par les critères tels qu'efficacité, tolérance, interactions médicamenteuses et sécurité d'emploi à long terme [1].

Références

- 1 Lipide und die Prävention der koronaren Herzkrankheit: Diagnostik und Massnahmen. Aktualisierte Empfehlungen, Juni 1992. Schweiz Ärztezeitung 1992;73:1593-602. (Degré d'évidence III)
- 2 Kannel W, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. Cardiology 1993;82:137-52. (Degré d'évidence III)
- 3 Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998;19:1434-503. (Degré d'évidence III)
- 4 Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and in women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-22. (Degré d'évidence I)
- 5 Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med 1995; 333:621-7. (Degré d'évidence I)
- 6 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996;335:1001-9. (Degré d'évidence I)
- 7 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9. (Degré d'évidence I)
- 8 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-7. (Degré d'évidence I)
- 9 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57. (Degré d'évidence I)
- 10 Wenke K, Meiser B, Thierry J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four-year randomized trial. Circulation 1997;96:1398-02. (Degré d'évidence I)
- 11 Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. Stroke 1997;28:946-50. (Degré d'évidence I)

- 12 Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA Reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;129:89-95. (Degré d'évidence I)
- 13 Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on risk and benefit of different cholesterol lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:187-95. (Degré d'évidence I)
- 14 Crouse J, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997;157:1305-10. (Degré d'évidence I)
- 15 Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-21. (Degré d'évidence I)
- 16 Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Olsson AG, Wilhelmsen L, Wedel H, et al. Cholesterol lowering and the use of healthcare resources. Results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 1996;93:1796-802. (Degré d'évidence I)
- 17 The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. In cooperation with the International Atherosclerosis Society. Coronary heart disease: Reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. www.chd-taskforce.de/guidelines/ (Degré d'évidence III)
- 18 Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-7. (Degré d'évidence III)
- 19 Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20. (Degré d'évidence II)
- 20 Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al., for the FINMONICA myocardial infarction register group. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75. (Degré d'évidence III)
- 21 Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234. (Degré d'évidence III)
- 22 Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5. (Degré d'évidence III)
- 23 Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60. (Degré d'évidence III)
- 24 Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998;97:1446-52. (Degré d'évidence III)
- 25 Pedersen TR. Aggressive lipid-lowering therapy: a clinical imperative. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.):M15-M21 (Degré d'évidence IV)