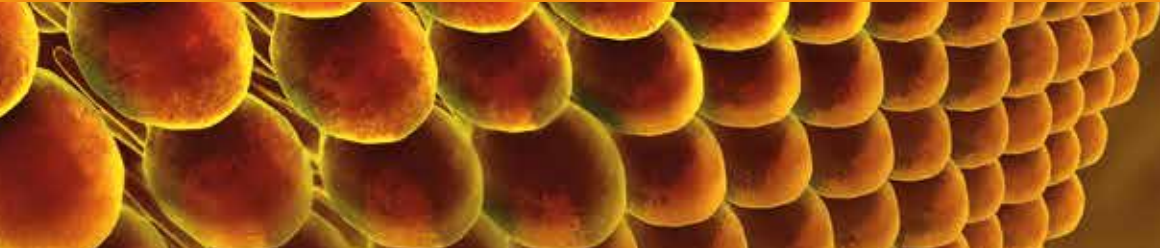




Risikostratifizierte Therapieoptionen im Lipidmanagement



Nach Vorträgen von Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak (Graz), OA Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber (Salzburg), Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi (Linz) im Rahmen des gleichnamigen Symposiums auf der 42. Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft 2014 in Salzburg, mit interdisziplinären Kommentaren aus Klinik und Praxis und einem DFP-Beitrag von Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher (Wien)

Publikation in Kooperation mit

die
PUNKTE





Easy learning.

WWW.DIPLOMFORTBILDUNG.AT
ONLINE LERNEN LEICHT GEMACHT



JETZT EINSTEIGEN!

www.diplomfortbildung.at

▮ übersichtliche, auf einen Blick erfassbare Struktur ▮ abwechslungsreiches Lernen durch Mix aus Videos, Literatur, Fallbeispielen etc. ▮ schnelle Themensuche ▮ leichtes Selektieren nach Fachbereichen oder Zielgruppen ▮ einfach kinderleicht zu bedienen



Therapie der atherogenen Dyslipidämie über die LDL-Cholesterin-Senkung hinaus

Bericht vom Symposium der Firma Abbott im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) 2014.

Internationale Leitlinien stellen die Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) in das Zentrum des Managements von Lipidstoffwechselstörungen.^{1,2} Bei Patienten mit LDL-C-Spiegeln im Zielbereich und erhöhten Triglyzerid-Werten besteht zusätzlicher Therapiebedarf. Die Bedeutung des HDL-Cholesterins als Therapieziel wird weiterhin kontrovers diskutiert. Es dürfte sich dabei in erster Linie um einen Marker für einen proatherogenen Zustand handeln.³ Im

kirch, VIVIT-Forschungsinstitut, gaben österreichische Stoffwechselforscher einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen zur Lipidtherapie mit Fokus auf die atherogene Dyslipidämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

LDL-C-Kontrolle nach Zielwerten

Die aktuellen Empfehlungen des American College of Cardiology (ACC) und der American

AHA¹ geben keine LDL-C-Zielwerte vor, sondern sehen bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten primär die Statin-Therapie mit hoher Intensität und bei Patienten mit mittlerem Risiko eine Statin-Therapie mittlerer Intensität vor. Im Gegensatz dazu empfehlen ESC und EAS, das Lipidmanagement auf konkrete Zielwerte auszurichten, was von deutschsprachigen Gesellschaften unterstützt wird.⁴

Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Medizinische Universität Graz, unterstrich die Bedeutung der individuellen, zielgerichteten Lipidsenkung: „Die neue US-amerikanische Strategie entspricht nicht dem Prinzip einer individualisierten Behandlung. Wir müssen wissen, in welchen Bereich wir Patienten mit der jeweiligen Lipidtherapie bringen.“ Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi, Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder, Linz, stimmte dem zu und hielt fest: „Lipid-Zielwerte können auch die Compliance unterstützen.“ Mittel der ersten Wahl zur LDL-C-Senkung sind

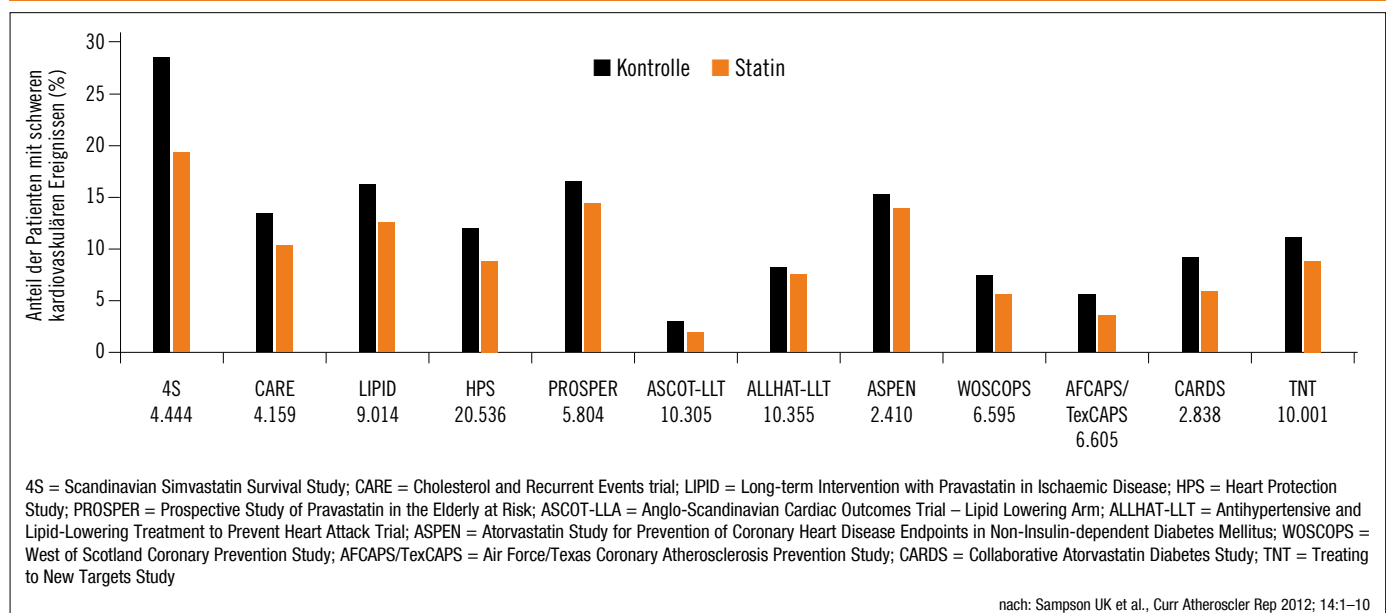


Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch, VIVIT-Forschungsinstitut: „Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen häufig erhöhte Triglyzeridspiegel auf. Bei Triglyzerid-Werten > 200 mg/dl ist die Kombination von Fenofibrat mit einem Statin sinnvoll.“

Rahmen eines Symposiums bei der ÖDG-Jahrestagung 2014 unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Landeskrankenhaus Feld-

kirch, VIVIT-Forschungsinstitut, gaben österreichische Stoffwechselforscher einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen zur Lipidtherapie mit Fokus auf die atherogene Dyslipidämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Abb. 1: Trotz Statintherapie bleibt ein erhebliches kardiovaskuläres Restrisiko bestehen





Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz: „In Österreich wird nur bei einem Teil der Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes der LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl erreicht, und auch der Triglyzeridspiegel ist bei einem großen Teil der Patienten nicht kontrolliert. Wir müssen uns im Sinne einer individuellen Therapie weiterhin an Zielwerten orientieren, da Patienten in unterschiedlichem Maß auf lipidsenkende Therapien ansprechen.“

Statine, bei Bedarf mit Ezetimib oder Gallensäurebindern kombiniert.^{1,2} Dass eine LDL-C-Senkung auch bei bereits niedrigem LDL-C-Ausgangswert einen Nutzen bringt, bestätigt die aktuell präsentierte IMPROVE-IT-Studie. Durch Simvastatin plus Ezetimib wurde die kardiovaskuläre Ereignisrate von Patienten nach akutem Koronarsyndrom und mit einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor gegenüber einer Simvastatin-Monotherapie durch stärkere LDL-C-Senkung auf durchschnittlich 53,2 mg/dl versus 69,9 mg/dl statistisch signifikant verringert (p = 0,016).⁵ Clodi verwies allerdings darauf, dass eine Statintherapie das kardiovaskuläre Risiko zwar deutlich reduziere, aber bei Weitem nicht völlig beseitige: „Es bleibt auch unter Statintherapie ein erhebliches Restrisiko bestehen.“ **Abbildung 1** gibt davon einen Eindruck.⁶

Risikosituation atherogene Dyslipidämie: Triglyzeride im Fokus

Der LDL-C-Spiegel ist ein wichtiger, aber nicht der einzige Lipidparameter, der das kardiovaskuläre Risiko wesentlich beeinflusst. Wie OA Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, ausführte, können idente LDL-C-Werte mit einem sehr unterschiedlichen kardiovaskulären Risiko assoziiert sein. Bei gleichem LDL-C-Spiegel haben insulinresistente Patienten mit normalen Triglyzeridspiegeln, großen LDL-C-Partikeln sowie ApoB und HDL-C im Normbereich, ein deutlich geringeres Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (KHK) als insulinresistente Patienten mit erhöhten Triglyzeridwerten, kleinen dichten LDL-C-Partikeln (sdLDL-C), erhöhtem ApoB-Spiegel und erniedrigtem HDL-C.⁷ Diese Lipidveränderungen sind charakteristisch für die atherogene Dyslipidämie, von der Patienten mit Typ-2-Diabetes sehr häufig betroffen sind. Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Statintherapie mit allenfalls niedrigem HDL-C und weiterhin erhöhten Triglyzeridwerten haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko als Patienten ohne dieses spezifische Lipidprofil.⁸

Non-HDL-C und ApoB als Therapieziele bei Triglyzeriden > 200 mg/dl

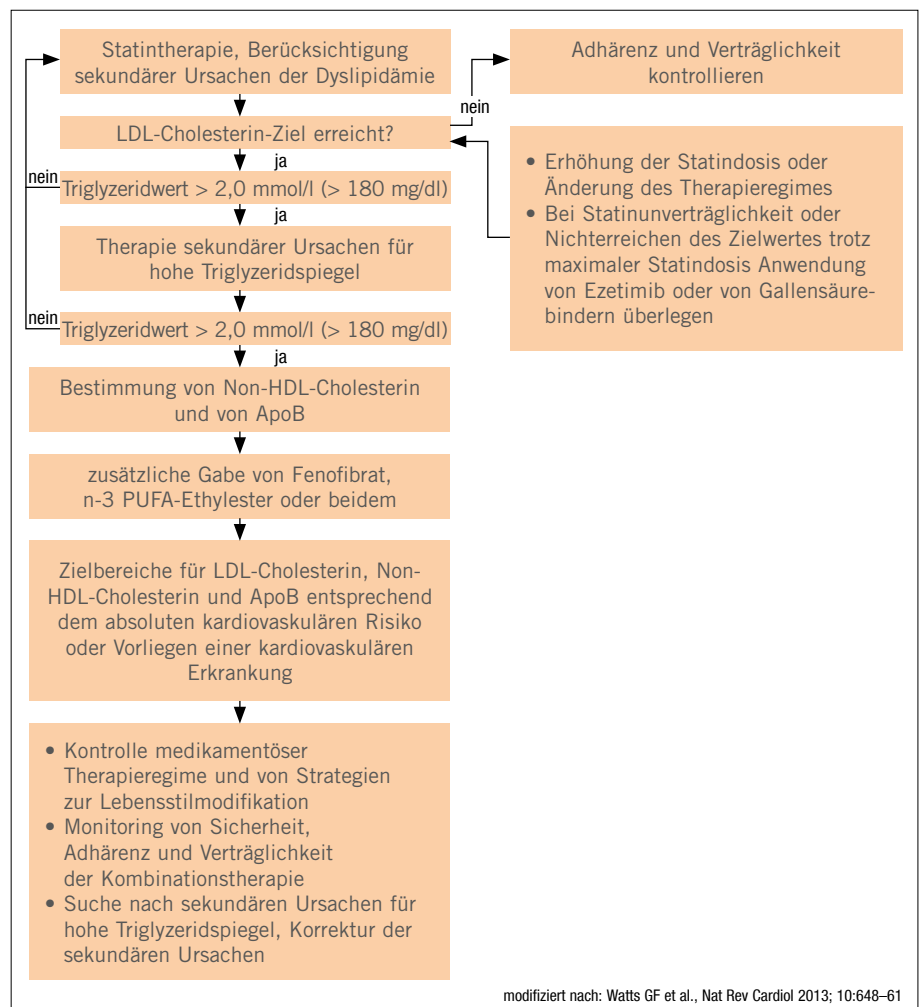
Bei Personen mit sdLDL-C-Partikeln konnte die atherogene Situation mit Statinen nicht vollständig korrigiert werden.⁹ Es zeigte sich, dass unter Statintherapie die Konzentration von ApoB, von dem sich jeweils genau ein Molekül auf jedem sdLDL-C-Partikel findet, besser mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert als die Spiegel von Non-HDL-C oder von LDL-C.⁹ „In der Praxis ist Non-HDL-C bei atherogener Dyslipidämie ein zuverlässigerer Prädiktor als LDL-C¹⁰“, sagte Paulweber: „Liegen die Tri-

glyzeridwerte trotz Statintherapie bzw. einer Kombinationstherapie eines Statins mit Ezetimib ≥ 200 mg/dl, sollte auch darauf geachtet werden, Non-HDL-C und ApoB in den Zielbereich zu senken.“¹¹

In **Abbildung 2** ist der entsprechende Algorithmus des Lipidexperten Professor Gerald F. Watts, Lipid Disorders Clinic and Metabolic Research Centre, Royal Perth Hospital, Australien, für das Management der atherogenen Dyslipidämie bei Hochrisikopatienten (z. B. mit metabolischem Syndrom, Typ-2-Diabetes, KHK) dargestellt.¹² Paulweber erläuterte: „Primäres Ziel ist die LDL-C-Senkung in den Zielbereich. Gelingt es nicht, gleichzeitig den Triglyzerid-Spiegel mit Ernährungsumstellung und Bewegung < 200 mg/dl zu senken, sollte Non-HDL kontrolliert werden und Fenofibrat oder Omega-3-Fettsäure hinzukombiniert werden.“

Bei Triglyzeridwerten > 500 mg/dl ist wegen des erhöhten Pankreatitis-Risikos eine rasche Senkung des Triglyzeridspiegels mit Fibrat-

Abb. 2: Algorithmus für das Management von atherogener Dyslipidämie bei Hochrisikopatienten (metabolisches Syndrom, Typ-2-Diabetes, KHK ...)



modifiziert nach: Watts GF et al., Nat Rev Cardiol 2013; 10:648-61



Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi, Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder, Linz: „Auch unter Statintherapie bleibt ein erhebliches kardiovaskuläres Restrisiko bestehen. Für verschiedene Patientengruppen ist eine Fibrat-Therapie sinnvoll.“



OA Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg: „Fenofibrat, zusätzlich zu einem Statin verabreicht, senkt bei Patienten mit atherogener Dyslipidämie sowohl das mikro- als auch das makrovaskuläre Risiko. Frauen profitieren im gleichen Maß wie Männer. Das Risiko für Rhabdomyolyse bei Kombination von Fenofibrat mit einem Statin ist in der Praxis nahezu vernachlässigbar.“

ten oder langkettigen Omega-3-Fettsäuren (3–4 g/Tag) indiziert.¹

Therapie der atherogenen Dyslipidämie mit Fenofibrat

Durch Kombination eines Statins mit Fenofibrat erreichen mehr Patienten die Non-HDL-C und ApoB-Zielwerte als mit einem Statin oder mit Fenofibrat alleine.^{13,14} Besonders Hochrisikopatienten profitieren von dieser Kombinationstherapie.¹⁴ Fälle von Rhabdomyolyse unter Kombination von Gemfibrozil mit Statinen haben zu Sicherheitsbedenken gegenüber Fibraten geführt. Diese seien, so Paulweber, bei Verwendung von Fenofibrat weitgehend unbegründet: „Fenofibrat weist ein im Vergleich zu Gemfibrozil sehr geringes Rhabdomyolyse-Risiko auf (Abb. 3).“¹⁵ Auch eine Metaanalyse von zehn randomisierten kontrollierten Studien, hauptsächlich zu Fenofibrat, lasse darauf schließen, dass das Rhabdomyolyse-Risiko unter Sta-

tin-Fenofibrat-Kombination klinisch nahezu irrelevant sei.¹⁶

Fibrate verringern sowohl das mikro- als auch das makrovaskuläre Risiko: Wie eine umfangreiche Metaanalyse von 18 Studien mit rund 45.000 Patienten zeigt, senken Fibrate das kardiovaskuläre Risiko insgesamt, die Rate von Koronareignissen und von koronaren Revascularisationen sowie die Progression der Albuminurie und der diabetischen Retinopathie im Vergleich zu Placebo.¹⁷ Für Fenofibrat belegt die FIELD-Studie den Nutzen hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo. Paulweber verwies darauf, dass das Studienergebnis den Effekt von Fenofibrat möglicherweise sogar unterschätzte, da Patienten der Placebo-Gruppe mehr zusätzliche Lipidsenker erhielten als in der Fenofibrat-Gruppe (36 % vs. 19 %).¹⁸ Eine rezente Auswertung der FIELD-Studie ergab, dass eine Fenofibrat-Therapie in Kombination mit Simvastatin bei Frauen zumindest ebenso wirkungsvoll ist wie bei Männern.¹⁹

Der Datenlage zufolge profitieren Patienten mit atherogener Dyslipidämie von Fenofibrat, während Fenofibrat zusätzlich zu einem Statin bei Patienten mit einem anderen Lipidprofil keinen Nutzen bringt.^{20,21} Die Subgruppenanalyse der ACCORD-Lipid-Studie zeigt, dass Fenofibrat, zusätzlich zu Simvastatin verabreicht, das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Typ-2-Diabetes mit atherogener Dyslipidämie im Vergleich zu Simvastatin und Placebo signifikant um 31 % verringerte ($p = 0,03$).²²

Zu beachten ist, dass es unter Fenofibrat zu einem, nach Absetzen, reversiblen Anstieg des Se-

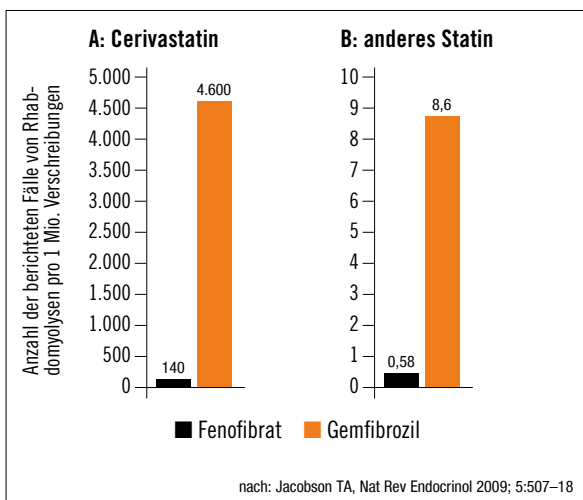
rum-Kreatinins kommen kann.^{23,24} Daher sollte Fenofibrat nur bei normaler Nierenfunktion eingesetzt und unter Therapie mit Fenofibrat der Kreatininwert regelmäßig kontrolliert werden. Bei einem Kreatininanstieg auf 1,5 mg/dl sollte Fenofibrat abgesetzt werden. Das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist unter Fenofibrat nicht erhöht, sondern tendenziell sogar gesenkt.²³ In seltenen Fällen steigen unter Fenofibrat die Leberwerte an.²⁵ Bei einem Anstieg auf das Dreifache des oberen Normwertes sollte Fenofibrat ebenfalls abgesetzt werden, hielt Paulweber fest.

Lipid-Zielwerterreichung international und in Österreich

Ernüchternd sind die von Toplak präsentierten Analysen zum Status quo der Lipidtherapie in Österreich. Einer Analyse von Brath et al. zufolge lag der LDL-C-Wert nur bei 38,5 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, die in Diabetes-Ambulanzen in eine Lipidstudie eingeschlossen wurden, zu Studienbeginn < 70 mg/dl.²⁶ Clodi verwies darauf, dass auch nur 10,5 % der Patienten des österreichischen Typ-2-Diabetes-Registers einen LDL-Cholesterin-Spiegel < 70 mg/dl aufweisen. Einer Untersuchung von Pichler et al. zufolge liegen in Österreich auch die Triglyzerid-Werte bei vielen mit Statinen behandelten Patienten außerhalb des Zielbereichs (Mittelwert 198 +/- 120 mg/dl).²⁷ Es besteht also noch Optimierungspotenzial. ■

¹ Stone NJ et al., Ann Intern Med 2014; 160:339–43
² Reiner Z et al., Eur Heart J 2011; 32:1769–818
³ Voight BF et al., Lancet 2012; 380:572–80
⁴ Klose G et al., Internist 2014; 44:601–6
⁵ Cannon C et al., AHA 2014;
⁶ Sampson UK et al., Curr Atheroscler Rep 2012; 14:1–10
⁷ Otvos JD et al., Am J Cardiol 2002; 90:221–9i
⁸ Collins R et al., Lancet 2003; 361:2005–16
⁹ Sniderman AD et al., Curr Opin Cardiol 2012; 27:405–11
¹⁰ Robinson JG et al., Am J Cardiol 2012; 110:1468–76
¹¹ Rana JS et al., Curr Opin Cardiol 2010; 25:622–6
¹² Watts GF et al., Nat Rev Cardiol 2013; 10:648–61
¹³ Filippatos TD, Cardiovasc Drugs Ther 2012; 26:245–55
¹⁴ Roth EM et al., J Clin Lipidol 2012; 6:534–44
¹⁵ Jacobson TA, Nat Rev Endocrinol 2009; 5:507–18
¹⁶ Choi HD et al., Curr Med Res Opin 2014; 30:1–10
¹⁷ Jun M et al., Lancet 2010; 375:1875–84
¹⁸ Keech A et al., Lancet 2005; 366:1849–61
¹⁹ d'Emden MC et al., Diabetologia 2014; 57:2296–303
²⁰ Sacks FM et al., N Engl J Med 2010; 363:692–4
²¹ Rosenblit PD, Curr Cardiol Rep 2012; 14:112–24
²² Elam M et al., Clin. Lipidol. (2011) 6(1), 9–20
²³ Jun M et al., J Am Coll Cardiol 2012; 60:2061–71
²⁴ Davis TM et al., Diabetologia 2011; 54:280–90
²⁵ Athyros VG et al., Curr Med Res Opin 2014; 30:57–8
²⁶ Brath H et al., MMW Fortschr Med 2012; 154 Suppl 2:41–7
²⁷ Pichler M et al., Wien Med Wochenschr 2013; 163:528–35

Abb. 3: Rhabdomyolysen signifikant seltener unter Fenofibrat + Statin als unter Gemfibrozil + Statin



Aus der Praxis – für die Praxis



Welche Relevanz hat eine adjuvante Therapie mit Fenofibrat zu einem Statin für Ihre Patienten mit atherogener Dyslipidämie?

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching, 5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien: „Aus Subgruppen-Analysen von Fenofibrat-Studien geht hervor, dass Patienten mit einer typischen Dyslipidämie (niedriges HDL, hohe Triglyzeride) von einer Fenofibrat-Therapie mit oder ohne Simvastatin-Zugabe hinsichtlich einer Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse profitieren dürften. Dies gilt für nichtdiabetische Personen, aber in besonderem Maß für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. In der Praxis ist daher bei persistierender Dyslipidämie unter einer Statintherapie die zusätzliche Gabe von Fenofibrat zu erwägen.“



Welche Ernährungsempfehlungen geben Sie Ihren Patienten mit der Diagnose gemischte Dyslipidämie?

Mag. Manuela Brandstetter, Diätologin, AKH Linz: „In der diätologischen Praxis steht an erster Stelle die Ernährungsvisite, bei der in der Ernährungsanamnese die üblichen Gewohnheiten des Patienten neben anderen wichtigen Daten erhoben werden. Aufgrund der sich daraus ergebenden diätologischen Befundung variieren die individuellen Empfehlungen für jeden Patienten. Bei der HLP geht es um die Fettmodifikation der Streich-, Koch- und versteckten Fette und um Zucker- und Alkoholreduktion bei Vorliegen von erhöhten TG. Als Kochfette sind vor allem Raps- und Olivenöl durch ihren hohen Anteil an MUFA hervorzuheben. Die Reduktion der SFA und TFA aus Fleisch, Milchprodukten, Fertigprodukten und Fast Food wird individuell besprochen. Je nach Anamnese empfehle ich eine Modifikation des Streichfetts zu einer Diätmargarine evtl. angereichert mit Phytosterinen. Obwohl die Datenlage derzeit unsicher ist, berücksichtige ich natürlich die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren aus pflanzlichen und marinen Quellen. Bei der Zuckerreduktion sei noch der oftmals hohe Obstkonsum erwähnt.“



„Welchen Stellenwert hat für Sie die Therapie von erhöhten Triglyzeridwerten in der Praxis?“

MR Dr. Reinhold Glehr, Allgemeinmediziner und Präsident der ÖGAM, Hartberg: „Die Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist Ziel der Suche nach Fettstoffwechselstörungen. Bei hohen Triglyzeridwerten spielt auch die Prävention einer Pankreatitis bzw. von Störungen der Mikrozirkulation eine Rolle. Meist sind Fehlernährung, erhöhter Alkoholkonsum und Bewegungsmangel die Ursache erhöhter Triglyzeride, also Lebensstilfaktoren, für die an sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachgewiesen wurde. Der Differenzierung der individuellen Situation, der Bedachtnahme auf eine eventuelle familiäre Komponente und der Feststellung des statistischen kardiovaskulären Risikos kommt bei therapeutischen Überlegungen besondere Bedeutung zu. Die diätetische Beratung steht in der Regel an erster Stelle. Kalorienreduktion, Alkoholkarenz, Vermeidung einfacher Kohlenhydrate und fettarme Ernährung sind die Stichworte. Dazu kommt noch ausdauerorientierte Bewegung wie Wandern, Spazierengehen, Radfahren, Schwimmen – wenigstens soweit es die kardiovaskuläre Situation und die Gelenke erlauben.“

Das Wichtigste in Kürze

- Primäres Ziel im Management von Lipidstoffwechselstörungen ist die Senkung des LDL-C-Spiegels in den individuellen Zielbereich.^{1,2}
- Bei identem LDL-C-Spiegel haben Patienten mit erhöhten Triglyzeridwerten und erniedrigtem HDL-C, sLDL-C und erhöhtem ApoB-Spiegel ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko als Patienten ohne dieses ungünstige Lipidstoffwechsellmuster.⁷
- Kann der LDL-C-Zielwert mit einer Statintherapie in ausreichender Dosierung nicht erreicht werden, ist die zusätzliche Gabe von Ezetimib indiziert (IMPROVE-IT-Studie).⁵ Die zusätzliche Gabe eines Gallensäurebinders kann erwogen werden (leichter Anstieg des Triglyzeridspiegels möglich).^{1,2}
- Bei Triglyzerid-Werten > 500 mg/dl ist wegen des erhöhten Pankreatitis-Risikos eine rasche Senkung des Triglyzerid-Spiegels durch Fibrat oder langkettige Omega-3-Fettsäuren (3–4 g/Tag) indiziert.¹
- Diabetiker mit atherogener Dyslipidämie (Triglyzeridspiegel > 200 mg/dl, HDL-C < 40 mg/dl) haben ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko, das durch die zusätzliche Gabe von Fenofibrat zu einem Statin signifikant reduziert werden kann. In den Studien FIELD und der ACCORD konnte durch die Gabe von Fenofibrat zusätzlich zu Simvastatin auch eine signifikante Senkung mikrovaskulärer Komplikationen erreicht werden.^{18–21}
- Die HDL-C-Steigerung mit Niacin hat in der Lipidtherapie von Hochrisikopatienten keinen Stellenwert mehr. ■

Impressum

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Mag. Andrea Maierhofer. **Produktion:** Julia Reisenauer. **Redaktion:** Mag. Sandra Standhartinger. **Lektorat:** www.onlinelektorat.at. **Layout/DTP:** Oliver Miller-Aichholz. **Coverfoto:** Naeblys – fotolia.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 10.200. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind selbstverständlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum. **Druck mit freundlicher Unterstützung der Firma Abbott Gesellschaft mBH.**

State of the Art – Lipidtherapie

Lehrziel:

Die aktuellen Leitlinien und den Stand des Wissens hinsichtlich Stellenwert und Therapie von Hyperlipidämien im therapeutischen Alltag optimiert einsetzen.



Univ.-Prof.
Dr. Thomas C. Wascher

Lipidstoffwechselstörungen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen: Kardiovaskuläre Komplikationen sind nicht nur die häufigste Todesursache in der westlichen, sondern auch auf der gesamten Welt geworden.

Laut Statistik Austria zählten Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2013 mit 42,9 % (34.101 Sterbefälle) auch in Österreich zu den häufigsten Todesursachen.

Neben Diabetes, Rauchen, fehlender körperlicher Aktivität und arterieller Hypertonie sind Störungen des Fettstoffwechsels die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. In den letzten Jahren wurden noch weitere Risikofaktoren identifiziert, welche potenziell auch therapeutisch modifizierbar wären, respektive sind. Weiters gibt es eine ganze Anzahl Entzündungsparameter, welche das Risiko beeinflussen sollen (hsCRP, IL-6, Lp-PLA2, Adiponektin, ICAM, VCAM ...). Diese sind jedoch zurzeit eher von wissenschaftlich-experimentellem Interesse.

Der Schlüssel zu einer zeitgemäßen Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen ist die umfassende Bewertung und die adäquate Therapie aller beteiligten Risikofaktoren. Die individuelle Risikoana-

lyse muss im Vordergrund stehen, sodass in der klinischen Praxis die kardiovaskulären Hochrisikopatienten identifiziert werden können. Auf die Bedeutung der Lipide soll nun detaillierter eingegangen werden.

Die einzelnen Lipidparameter unterscheiden sich beträchtlich in ihrem Gefährdungspotenzial für die Gefäße. Von besonderer Bedeutung in Bezug auf die Entwicklung der Atherosklerose sind die LDL-Partikel sowie die triglyzeridreichen VLDL- und die HDL-Partikel.

LDL sind von großer Bedeutung, da sie von den Zellen der Arterienwände aufgenommen werden können und zur Entwicklung der Atherosklerose beitragen. Aus diesem Grund wird das von den LDL transportierte Cholesterin als „atherogen“ bezeichnet.

Für die Entstehung der Atherosklerose ist nicht so sehr die absolute Konzentration des LDL-Cholesterins (LDL-C) im Blutplasma von Bedeutung, sondern die Zahl der Partikel und die qualitativen Eigenschaften wie Größe und Dichte. Neben großen triglyzeridreichen LDL-Partikeln existieren auch kleine triglyzeridarme, die so genannten „kleinen dichten LDL“ (small dense LDL = sdLDL). Auf-

grund ihres geringeren Durchmessers gelangen sdLDL leichter und schneller als größere LDL in den subendothelialen Raum, wo sie mit hoher Affinität an die Proteoglykane der Extrazellulärmatrix binden und akkumulieren. Dort sind sie einer prooxidativen Umgebung ausgesetzt und werden wegen ihres geringen Gehaltes an Antioxidanzien besonders leicht durch Radikale oxidiert, die während eines Entzündungsgeschehens ständig anfallen. Die so gebildeten oxidierten LDL (oxLDL) sind die eigentlichen Auslöser und Beschleuniger des atherosklerotischen Prozesses und gelten als besonders atherogen. Zusätzlich gilt natürlich, dass jeder gegebene LDL-C-Messwert bei Vorliegen von sdLDL auf mehr Partikel verteilt ist und dass dies eine Konstellation von höherer Atherogenität darstellt.

Die Assoziation zwischen LDL-C und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist gut dokumentiert.¹

In der PROCAM-Studie (Prospective Cardiovascular Münster Study) konnte ein klarer inverser prognostischer Zusammenhang zwischen HDL-C und KHK-Risiko nachgewiesen werden.² Niedrige HDL-Cholesterin-(HDL-C-)Konzentrationen kommen häufig bei Adipositas,

metabolischem Syndrom oder bei Diabetes Typ 2 vor. Hohe HDL-C-Spiegel hingegen haben einen die Gefäße schützenden Effekt. Dieser beruht auf antiinflammatorischen und antioxidativen Eigenschaften von HDL. Außerdem wird durch die HDL-Partikel Cholesterin aus der Gefäßwand abtransportiert, was das Risiko einer Plaqueprogression reduziert.

Die mit der Nahrung aufgenommenen Triglyzeride (TG) werden als Chylomikronen transportiert und ihre Konzentration ist postprandial vorübergehend erhöht. Die in der Leber synthetisierten Triglyzeride zirkulieren im Plasma als VLDL (Very Low Density Lipoprotein) oder deren Abbauprodukte, den Intermediate Density Lipoproteins (IDL). Bleiben die Triglyzeride nüchtern oder postprandial länger erhöht, dann kann das der Ausdruck verschiedener Störungen des Fettstoffwechsels sein, die prinzipiell in pathologischer Bildung von Lipoproteinen oder deren gestörtem Abbau liegen. Erhöhte Triglyzeridwerte kommen häufig bei Adipositas, metabolischem Syndrom oder bei Diabetes Typ 2 vor. Die Erhöhung der Triglyzeride ist häufig mit einer vermehrten Bildung atherogener Partikel wie kleinerer, dichter VLDL und sLDL sowie einem Abfall des HDL-C-Spiegels im Blut assoziiert. Diese Lipidkonstellation ist das Resultat einer Insulinresistenz und des daraus folgenden höheren Angebotes an endogenen freien Fettsäuren an die Leber. Erhöhte Triglyzeride sind ein häufig unterschätzter, unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse: Hochrisikopatienten haben bei einem TG-Spiegel ≥ 200 mg/dl ein um 56 % erhöhtes KHK-Risiko.³ Selbst bei durch Statine stark gesenktem LDL-C bleibt das erhöhte Risiko durch hohe Triglyzeride bestehen.⁴ Ein postprandial hoher TG-Spiegel hat sich als signifikanter Prädiktor für eine KHK erwiesen.⁵ Außerdem hat sich gezeigt, dass bei erhöhten TG-Werten wie auch erniedrigten HDL-C-Werten die LDL-Partikel stark atherogene sLDL sind.⁶⁻⁸

Was versteht man unter Fettstoffwechselstörungen bzw. Dyslipidämie?

„Dyslipidämie“ ist ein Oberbegriff für pathologische Verschiebungen bei Lipo-

proteintransport und Fettmetabolismus. Dabei kommt es zu Abweichungen von LDL-C, HDL-C und Triglyzeriden von den Normwerten im Nüchternplasma, die geschlechts- und altersabhängig bewertet werden müssen. Es werden „primäre“ von „sekundären Dyslipidämien“ unterschieden. Die „primären Dyslipidämien“ sind in der Regel familiär-genetisch bedingt. Die Ursachen für „sekundäre Dyslipidämien“ sind diätetische Faktoren, z. B. vermehrter Alkoholkonsum oder Überernährung, Diabetes mellitus, hypothyreote Stoffwechsellaage, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen sowie Behandlungen mit bestimmten Hormonen und Medikamenten. Die erfolgreiche Behandlung der Grundkrankheit bzw. die Eliminierung des auslösenden Faktors führt meist zu einer Normalisierung oder zumindest deutlichen Verbesserung der Blutfette.

Fettstoffwechselstörungen werden häufig auch als „Dyslipoproteinämie“ oder „Hyperlipidämie“ bezeichnet. In der Praxis werden drei Kategorien der Hyperlipidämien unterschieden, die auf der Bestimmung der Plasmakonzentration von Cholesterin und Triglyzeriden als Basisdiagnostik beruhen, nämlich „Hypercholesterinämie“, „kombinierte bzw. gemischte Hyperlipidämie“ und „Hypertriglyzeridämie“.

Bei der „gemischten Dyslipidämie“, die bei Hochrisikopatienten mit metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes besonders häufig ist, sind die Reduktion von HDL-C und die gleichzeitige Erhöhung der Triglyzeride zusätzlich zur LDL-C-Senkung relevant. Das hohe kardiovaskuläre Risiko dieses dyslipidämischen Profils wurde bereits durch das EAS Consensus Position Paper über erhöhte triglyzeridreiche Lipoproteine und niedriges HDL-C, in welchem die aktuelle Evidenzbasis kritisch gewürdigt wurde, hervorgehoben.⁹

Typische Veränderungen der Plasmalipide beim Diabetes mellitus Typ 2 bzw. beim metabolischen Syndrom sind meist eine Hypercholesterinämie assoziiert mit einer Hypertriglyzeridämie und mit einem niedrigen HDL-C-Spiegel und werden als „atherogene Dyslipidämie“ bezeichnet.¹⁰ Die atherogene Dyslipidämie ist ein

Risikofaktor sowohl für makro- als auch für mikrovaskuläre Komplikationen.¹¹

Diagnose und Therapieüberwachung

Als Lipiddiagnostik ist ein vollständiges, möglichst mindestens einmal wiederholtes, nüchtern gemessenes Lipidprofil, bestehend aus der Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden und HDL-C, wünschenswert. Eine Kalkulation des LDL-C kann mittels der Friedewald-Formel erfolgen (Gesamtcholesterin minus HDL-C minus Triglyzeride/5). Die Friedewald-Formel ist nur anzuwenden, wenn die Triglyzeride < 400 mg/dl liegen.

Die Lipidspiegel sollten nach dem Beginn einer Lipidtherapie regelmäßig überwacht werden. Es gibt keine Daten, die spezielle Kontrollintervalle nahelegen, aber es ist das übliche Vorgehen, die Lipidspiegel 2 bis 3 Monate nach dem Beginn oder einer Änderung der Lipidtherapie und ein- oder zweimal im Jahr, nachdem sich die Lipidwerte stabilisiert haben, zu bestimmen.

Obwohl die Inzidenz der Leber- und Muskeltoxizität unter Statintherapie niedrig ist (0,5–2 % aller Anwender), sollen laut den derzeitigen Empfehlungen Werte für Leber- und Muskelenzyme vor Therapiebeginn erhoben werden. Viele Ärzte führen 4–12 Wochen nach dem Therapiebeginn eine weitere Bestimmung der Leberwerte durch und wiederholen diese dann jährlich. Bei einem therapieinduzierten Anstieg der Transaminasen > 3 -fache der oberen Normalwerte sollte eine Statintherapie überdacht werden. Die Muskelenzyme müssen nicht regelmäßig bestimmt werden, es sei denn, die Patienten entwickeln Myalgien oder andere muskuläre Symptome.

Therapieziele

Zur Beurteilung von LDL-C- bzw. Non-HDL-C-Werten ist eine sorgfältige Anamnese über den individuellen Gesundheitszustand des Patienten, das Vorhandensein von Atherosklerose-Risikofaktoren oder bestehende Gefäßerkrankungen notwendig. Die Bewertung erhöhter Blutfettwerte als Atherosklerose-Risikofaktoren muss daher immer mit einer Erhebung risikomodifizierender Faktoren erfolgen.

Tab. 1: Therapiezielwerte von LDL-C und Non-HDL-C sowie LDL-C-Schwellenwert in Abhängigkeit des Gesamtrisikos

Risiko-kategorie	LDL-C-Zielwert	Non-HDL-C-Zielwert* (bei TG > 200 mg/dl)	LDL-C-Schwellenwert für die Einleitung einer medikamentösen Therapie
Sehr hoch	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl	> 70 mg/dl
Hoch	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	> 100 mg/dl**
Mittel	< 130 mg/dl***	< 160 mg/dl	> 130 mg/dl
Niedrig	< 160 mg/dl	< 190 mg/dl	> 190 mg/dl

* $Chol_{Non-HDL} = Chol_{gesamt} - Chol_{HDL}$
 ** Bei Patienten mit manifester KHK oder zerebrovaskulärer Atherosklerose oder mit Typ-2-Diabetes ist eine Statin-Therapie, mindestens in Standarddosis (40 mg Simvastatin), bei LDL-C > 70 mg/dl immer indiziert.
 *** Im Einzelfall (vor allem bei Personen mit ausgeprägtem metabolischem Syndrom) kann es sinnvoll sein, eine LDL-C-Absenkung auf < 100 mg/dl anzustreben.

Quelle: Lipidkonsensus, August 2010, MedMedia Verlag und Mediaservice GesmbH

Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) haben 2013 neue Empfehlungen zum Cholesterinmanagement in der kardiovaskulären Risikoprävention herausgegeben. Diese Empfehlungen haben vor allem in Europa kontroverse Diskussionen ausgelöst.

Die Zielwertestrategie der NCEP-ATP Guidelines (2003) für LDL-C und HDL-C wird in den neuen ACC/AHA Guidelines durch die „Statin-Intensitäts-Strategie“ ersetzt. Therapieziel der LDL-C-Zielwert-Strategie war es, bestimmte LDL-C-Spiegel zu erreichen, die für eine bestimmte Patientengruppe definiert wurden. In den ACC/AHA Guidelines wird das Ausgangsrisiko für 4 Patientengruppen anhand eines neuen Scoresystems festgestellt. Dieses ist jedoch auf die amerikanische Bevölkerung ausgerichtet und es ist unklar, wie es auf die europäische Bevölkerung angewendet werden kann. Die EAS/ESC Guidelines von 2011 umfassen eine detaillierte Darstellung der Erfassung des kardiovaskulären Gesamtrisikos basierend auf dem ESC SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). In den Guidelines sind 4 Niveaus für die detaillierte Darstellung des kardiovaskulären Gesamtrisikos definiert. Die LDL-C-Senkung bei Patienten mit sehr hohem, hohem und moderatem Risiko hat bei den Patienten die höchste Priorität. Die zu erreichenden LDL-C-Zielwerte sind nach SCORE-Risikokategorien definiert. Eine Statinbehandlung ist die 1. Wahl. Aber Art und Dosierung sind abhängig

vom zu erreichenden LDL-C-Zielwert und werden auf Basis des kardiovaskulären Gesamtrisikos festgelegt. Das Management niedriger HDL-C-Werte und gegebenenfalls erhöhter Triglyzeride ist beim metabolischen Syndrom, der kombinierten Dyslipidämie und Typ-2-Diabetes zusätzlich von Interesse. Dabei wird, nach Erreichen des Therapiezieles für das LDL-C, das so genannte Non-HDL-C (Gesamtcholesterin minus HDL-C) zum sekundären Zielparame- ter, der ab Triglyzeridwerten von > 200 mg/dl therapiert werden sollte. Die Therapieziele richten sich nach der Höhe des Gesamtrisikos (**Tab. 1**).

Ein sehr hohes Risiko liegt zum Beispiel bei klinisch manifester Atherosklerose vor oder bei Diabetes (unabhängig vom Typ) mit zumindest einem weiteren Risikofaktor oder einem Endorganschaden (Linksventrikelhypertrophie, Albuminurie, Niereninsuffizienz). Ein Patient mit Diabetes ohne weiteren Risikofaktor wäre in die

Medikamentöse Therapie

1. LDL-C und HDL-C sowie Triglyzeride immer gemeinsam betrachten
2. Die Beurteilung des Lipidstoffwechsels erfordert die Messung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL-C und HDL-C
3. Keine Therapieentscheidung ohne individuelle Risikobestimmung
4. Achten auf familiäre Fettstoffwechselstörungen
5. Therapieerfolg am individuellen Zielwert messen

Kategorie „hohes Risiko“ einzuordnen. Wenn auch die tatsächlichen Unterschiede auf die Art und Intensität der Therapie zwischen den US-amerikanischen und den europäischen Leitlinien kleiner sind als initial gedacht, so sollten Therapieentscheidungen trotzdem auf Basis der europäischen ESC-Guidelines getroffen werden.

Therapiemaßnahmen

Das grundsätzliche therapeutische Konzept bei Patienten mit Dyslipidämie besteht darin, bestimmte Zielwerte für Plasmalipide entsprechend dem individuellen kardiovaskulären Risiko durch nichtmedikamentöse und pharmakologische Maßnahmen zu erreichen. Die Senkung des LDL-C wird dabei als das primäre Therapieziel gesehen, während die Senkung des Non-HDL-C (= Reduktion der Triglyzeridwerte und Anhebung der HDL-C-Konzentration) als sekundäres Therapieziel gilt. Grundlagen jeder nichtmedikamentösen Behandlung einer Dyslipidämie sind die Vermeidung bzw. Therapie sekundärer Ursachen, eine Korrektur des Körpergewichts sowie eine lipidsenkende Ernährung und körperliche Aktivität.

Eine medikamentöse Behandlung der Dyslipidämien ist bei entsprechender Risikokonstellation und schweren Fettstoffwechselstörungen sowie unzureichendem Erfolg der Lebensstilveränderung (diätetische Behandlung, Sport) indiziert.

Im Folgenden werden die Hauptmerkmale einzelner lipidsenkender Substanzen, die uns derzeit zur Verfügung stehen, kurz thematisiert (**Tab. 2–4**):

Die Cholesterinsynthesehemmer, auch Statine genannt (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin), sind eine lipidmodifizierende Substanzklasse, die gezielt das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, die HMG-CoA-Reduktase, hemmen. Statine senken das LDL-C um 35–60 %, wobei die Triglyzeride leicht gesenkt und HDL-C je nach Statin gleich bleibt oder leicht erhöht werden kann. Als eine der Nebenwirkungen wird eine Erhöhung der Transaminasen beschrieben, die meist gering ausgeprägt ist. Obwohl diese Nebenwirkung selten

Tab. 2: Derzeit am Markt vorhandene Lipidsenker (Statin-Monotherapie)¹⁶⁻¹⁸

Substanz	Wirkung auf Lipide	Produkt (Darreichungsform)	Wirkstoff	Erstattung	Indikationen	Nebenwirkungen	Kommentar
Statin	LDL-C ↓↓ TG (↓) HDL-C (↑)	Sortis (10/20/40/80 mg) Atorvastatin „Pfizer“ (10/20/40/80 mg) Atorvastatin „Sandoz“ (10/20/30/40/60/80 mg)	Atorvastatin	●	Hypercholesterinämie**** und Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren als Zusatz zu einer Diät**	häufig: abnormale Leberfunktions-tests, Creatinkinase-Konzentration im Blut erhöht	primär einzusetzende Lipidsenker; kardiovaskuläre Risikoreduktion eindeutig nachgewiesen; Ausmaß abhängig von Dosis und Potenz des Statins
		Zocord (20/40 mg) Simvastatin Actavis (20/40/80 mg) Simvastatin Hexal (20/30/40/80 mg)	Simvastatin	●	Hypercholesterinämie*** und Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren als Zusatz zu einer Diät**	häufig: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in Gliedmaßen, Muskelspasmen, Gelenkschwellung, Rückenschmerzen	
		Fluvastatin Stada (40/80 mg) Fluvastatin Actavis (40 mg) Lescol/Lescol MR (40/80 mg)	Fluvastatin	●	primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie und Sekundärprävention schwerer kardialer Ereignisse bei Erwachsenen Jugendlichen und Kindern ab 9 Jahren* als Zusatz zu einer Diät **	Potenzial für Interaktionen mit Medikamenten, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden	
		Lovastatin Alternova (20 mg) Lovastatin Hexal (20 mg) Lovastatin Stada (20 mg)	Lovastatin	●	schwere Fälle von Hypercholesterinämie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren*, **		
		Pravastatin 1A (20/30/40 mg) Pravastatin Hexal (20/30/40 mg) Pravastatin Sandoz (20/40 mg)	Pravastatin	●	primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie und primäre/sekundäre kardiovaskuläre Prävention bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren*, zusätzlich zu einer Diät **		
		Crestor® (5*/10/20/40 mg) * No-Box	Rosuvastatin	● RE2 L6	Hypercholesterinämie*** und Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren **		

(↑) bzw. (↓) = leichte Erhöhung bzw. Senkung, ↑ bzw. ↓ = mittlere Erhöhung bzw. Senkung, ↑↑ bzw. ↓↓ = starke Erhöhung bzw. Senkung

RE2 = Eine Kostenübernahme ist möglich bei nachgewiesener und dokumentierter Unverträglichkeit von Therapiealternativen aus dem Grünen Bereich (Statine) und/oder wenn mit Therapiealternativen aus dem Grünen Bereich (Statine) kein ausreichender Therapieerfolg (LDL-Zielwert: 100 mg/dl) erzielt werden kann.

* Kinder mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

** wenn geeignete und konsequente Diätmaßnahmen allein zur Senkung des Blutfettspiegels nicht ausreichen

*** primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie und homozygote familiäre Hypercholesterinämie

**** primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie und heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

vorkommt, sollten die Transaminasen z. B. 6 Wochen nach Beginn der Behandlung, dann nach 3 und je 6 Monaten bestimmt werden. Wenn die Transaminasen im Serum das Dreifache der oberen Norm überschreiten, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Dies wird bei < 1 % der Patienten berichtet

und ist dosisabhängig. Symptomatische Myopathien hingegen (mit Muskelschmerzen und Schwäche sowie Erhöhung der Kreatininphosphokinase [CPK] bis zum Zehnfachen der oberen Normalwerte) sind selten (ca. 0,1 %) und erfordern ebenfalls ein Absetzen der Medikation.

Die selektive Cholesterinresorptionshemmung (Ezetimib) wirkt über eine Hemmung der enteralen Cholesterinresorption. Unter der Standarddosierung einer einmaligen Gabe von 10 mg/Tag wird der LDL-C-Spiegel im Plasma im Mittel um 18 % gesenkt; dies geht mit einer geringen Senkung der Triglyzeride (ca.

Tab. 3: Derzeit am Markt vorhandene Lipidsenker (Monotherapie)¹⁶⁻¹⁸

Substanz	Wirkung auf Lipide	Produkt (Darreichungsform)	Wirkstoff	Erstattung	Indikationen	Nebenwirkungen	Kommentar
Fibrat	LDL-C (↓) TG ↓↓ HDL-C ↑	Bezafibrat Genericon (400 mg)	Bezafibrat	●	schwere Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte; gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, bei Erwachsenen, als unterstützende Therapie zu einer Diät	häufig: gastrointestinale Beschwerden. gelegentlich: Myopathie, Myositis und Rhabdomyolyse	potenter Triglyzeridsenker; kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Dyslipidämie
		Gevilon® (450 mg)	Gemfibrozil	●	Indikationen wie Bezafibrat und primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, bei Erwachsenen		
		Lipcor® (200 mg)	Fenofibrat	●	Indikationen wie Bezafibrat und bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können		
		Fenolip® retard (250 mg)	Fenofibrat	●	Indikationen wie Lipcor		
Cholesterinre-sorptions-hemmer	LDL-C ↓ TG (↓) HDL-C (↑)	Ezetrol® (10 mg)	Ezetimib	● RE2 L12	primäre Hypercholesterinämie (zusammen mit Statin), homozygote familiäre Hypercholesterinämie/zusammen mit Statin), Homozygote Sitosterinämie jeweils zusätzlich zu einer Diät bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren	häufig: Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Erhöhungen der ALT und/ oder AST, Kopfschmerzen, Myalgie	in Kombination mit Statinen; bei statinintoleranten Patienten; kardiovaskuläre Risikoreduktion wurde mit IMPROVE-IT-Daten nachgewiesen (2014)
Gallen-säure-binder	LDL-C ↓ TG ↑ HDL-C (↑)	Quantalan® (4 g)	Colestyramin	● IND	Hypercholesterinämie (Hyperlipidämie-Typ IIa), als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern	häufig: Blähungen, Übelkeit, Diarrhö, Anorexie, Dyspepsie mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten	in Kombination mit Statinen und Ezetimib; bei statinintoleranten Patienten; Colesesevelam deutlich besser verträglich; limitierte Evidenz für kardiovaskuläre Risikoreduktion
		Cholestagegel® (625 mg)	Colesevelam	● RE1	Hypercholesterinämie, als Monotherapie oder zusammen mit einem Statin jeweils zusätzlich zu einer Diät oder zusammen mit Ezetimib bei Erwachsenen		
ω-3-Fettsäuren	LDL-C ↑ TG ↓↓ HDL-C (↑)	Omacor®	Omega-3-Säuren-Ethylester	No-Box	endogene Hypertriglyzeridämie (bei Typ IIb/III zusammen mit Statinen) bei Erwachsenen**	häufig: Aufstoßen, Dyspepsie und Übelkeit	zusätzlich antiatherogene und antiarrhythmische Effekte; für Triglyzeridsenkung ausreichend dosieren; Evidenz für kardiovaskuläre Risikoreduktion besonders in der Sekundärprävention
Nikotinsäure	LDL-C (↓) TG ↓ HDL-C ↑↑	Olbetam®	Acipimox	● RE1 L6	primäre und sekundäre Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen**	sehr häufig: „Flush“-Symptomatik, Kopfschmerzen	bei Dyslipidämie; in Kombination mit Laropiprant deutlich besser verträglich; limitierte Evidenz für kardiovaskuläre Risikoreduktion

(↑) bzw. (↓) = leichte Erhöhung bzw. Senkung, ↑ bzw. ↓ = mittlere Erhöhung bzw. Senkung, ↑↑ bzw. ↓↓ = starke Erhöhung bzw. Senkung

RE2 (L12) = Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder DM mit hohem kardiovaskulärem Risiko in Kombination mit Statinen (LDL-Wert > 113 mg/dl und ein Zielwert ≤ 100 mg/dl sind zu erreichen); bei klinischer manifester Atherosklerose und/oder DM mit hohem kardiovaskulärem Risiko bei Kontraindikation gegenüber Statinen; IND = primär biliäre Zirrhose, diagnostisch gesicherte KHK mit Hypercholesterinämie, Statine alleine nicht ausreichend oder kontraindiziert; RE1 = bei diagnostisch gesicherter KHK mit Hypercholesterinämie, wenn Statine, Colestyramin und Ezetimib alleine und in Kombination nicht ausreichend wirksam (LDL-Wert > 113 mg/dl) oder kontraindiziert sind; RE1 (L6) = Eine Kostenübernahme ist nur möglich, wenn mit Therapiealternativen aus dem Grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann.

Tab. 4: Derzeit am Markt vorhandene Lipidsenker (Fixkombinationspräparate)¹⁶⁻¹⁹

Substanz	Wirkung auf Lipide	Produkt (Darreichungsform)	Wirkstoff	Erstattung	Indikationen	Nebenwirkungen	Kommentar
Fibrat/ Statin	LDL-C ↓ TG ↓↓ HDL-C ↑	Cholib® (145 mg/ 20 mg, 145 mg/ 40 mg)	Fenofibrat und Simvastatin	●	bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusinken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind.	sehr häufig: Kreatinin im Blut erhöht, ansonsten analog Statin/Fibrat	die Kombination ist der alleinigen Anwendung von Simvastatin 20 mg, 40 mg hinsichtlich der Abnahme von TG und dem Anstieg von HDL-C überlegen.
Cholesterinresorptionshemmer/ Statin	LDL-C ↓ TG (↓) HDL-C (↑)	Inegy® (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg*, 10/80 mg*) * No-Box	Ezetimib und Simvastatin	● RE2	Hypercholesterinämie oder gemischte Hyperlipidämie, bei Patienten, bei denen eine Therapie mit Statin alleine nicht ausreicht oder die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden und Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab 10 Jahre	häufig: Erhöhung von ALT und/oder AST im Serum ansonsten analog Ezetimib/Statin	Die Kombination ist zu verwenden, wenn: • die Power-Statine nicht ausreichend wirksam sind • Statinnebenwirkungen bei höheren Dosen unakzeptabel sind.

(↑) bzw. (↓) = leichte Erhöhung bzw. Senkung, ↑ bzw. ↓ = mittlere Erhöhung bzw. Senkung, ↑↑ bzw. ↓↓ = starke Erhöhung bzw. Senkung

RE2 = Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder DM mit hohem kardiovaskulärem Risiko in Kombination mit Statinen (LDL-Wert > 113 mg/dl und ein Zielwert ≤ 100 mg/dl sind zu erreichen und zu halten)

10 %) und stabilem HDL-C einher. Die allgemeinen Empfehlungen zur Indikation von Ezetimib beziehen sich auf Patienten mit einer Statinunverträglichkeit sowie Patienten, die trotz einer Statintherapie weiterhin erhöhte bzw. oberhalb des empfohlenen Zielwerts liegende LDL-C-Werte im Plasma haben. Da sich der Wirkmechanismus von dem der Statine grundlegend unterscheidet, erscheint eine Kombinationstherapie mit einem Statin als sinnvoll, auch weil kompensatorische Resorptionssteigerungen unter Statintherapie antagonisiert werden können.

Am 17. 11. 2014 wurden im Rahmen des Kongresses der American Heart Association (AHA) in Chicago, USA, die aktuellen Ergebnisse der klinischen Prüfung IMPROVE-IT von Studienleiter Dr. Christopher Cannon aus Boston, USA, vorgestellt.²⁰ An dieser über neun Jahre geführten Endpunktstudie nahmen 18.144 Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom (Herzinfarkt, Hirnschlag, instabile Angina pectoris) aus 39 Ländern teil. Geprüft wurde, ob sich das Risiko eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses der Hochrisikopatienten trotz ihres bereits tiefen LDL-C-Werts weiter reduzieren lässt.

Die Studie verglich Ezetimib in Kombination mit 40 mg Simvastatin gegenüber einer Simvastatin-Monotherapie (plus Placebo). Primärer Studienendpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, erneute Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Revaskularisation und Schlaganfall.

Im Laufe von sieben Jahren wurde die Inzidenzrate für diese klinischen Ereignisse durch Ezetimib im Vergleich zu Placebo signifikant um 6,4 % gesenkt (32,7 % vs. 34,7 %; $p = 0,016$). Auch bei drei kombinierten sekundären Studienendpunkten fiel der Unterschied zugunsten der Ezetimib-Therapie jeweils signifikant aus. Dies gilt unter anderem für die Reduktion von Koronarereignissen (koronar bedingter Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation), deren Rate 17,5 % (Ezetimib) und 18,9 % (Placebo) betrug ($p = 0,016$). Kein Unterschied zeigte sich hingegen bei der Mortalität. Die Kombinationstherapie zeigte keine erhöhten Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie.

Die Resultate dieser Studie haben gezeigt, dass sich die Korrelation zwischen LDL-C-Senkung und Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse auch im niedrigen LDL-C-Bereich unter 70 mg/dl weiter fortsetzen kann.

Gallensäurebinder wirken indirekt über eine vermehrte enterale Ausscheidung von Gallensäuren und einen dadurch bedingten vermehrten Cholesterinverbrauch in der Leber und führen zu einer LDL-Reduktion um bis zu 30 %. Eingesetzt werden die Präparate primär als Kombinationspartner von Statinen und Ezetimib bei schweren, z. B. familiären Hypercholesterinämien. Während im Bereich der Primärprävention Ergebnisse aus älteren klinischen Studien (ohne Statin-Medikation) mit positiven Effekten auf koronare Ereignisse existieren, liegen für den Einsatz von Gallensäurebindern im Rahmen der Sekundärprävention keine relevanten Daten vor.

Der Wirkmechanismus der **Fibrate** beinhaltet im Wesentlichen eine Reduktion der hepatischen Triglyzeridsynthese mit verminderter VLDL-Produktion. Darüber hinaus kommt es begleitend zu einem Anstieg des HDL-C und einer geringen Senkung des LDL-C. Fibrate werden hauptsächlich bei einer ausgeprägten Hypertriglyzeridämie eingesetzt. Wenn nach Etablierung einer Statintherapie bei einem Patienten mit erhöhten Triglyzeriden also noch ein therapiebedürftiges Non-HDL-C vorliegt, stellen Fibrate ei-

nen möglichen Kombinationspartner dar. Ein prognostischer Nutzen ist jedoch bislang nicht abschließend belegt. Bei einer gemischten Dyslipidämie ist Fenofibrat ein wirksamer Kombinationspartner ohne pharmakodynamische Interaktion mit Statinen.

Omega-3-Fettsäuren werden primär bei der isolierten Hypertriglyzeridämie eingesetzt. Der triglyzeridsenkende Effekt beruht im Wesentlichen auf einer verminderten Bildung und einem vermehrten Abbau von VLDL. Neben der Triglyzeridsenkung kommt es in geringem Maße zu einer Erhöhung des HDL-C. Allerdings liegt die wirksame Dosis mit täglich 3–4 g sehr hoch.

Die Hauptwirkung der **Nikotinsäure** liegt in verminderter Triglyzeridsynthese und VLDL-Sekretion. Parallel kommt es zu einer Senkung des LDL-C und einer Steigerung des HDL-C. Die Anwendung von Nikotinsäure ist vor allem durch ausgeprägte Nebenwirkungen (Flush, Hitze wallungen) erschwert. Durch die Einführung von Nikotinsäurepräparaten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ließ sich das Flushing etwas besser in den Griff bekommen. Die Vermarktung der Nikotinsäurepräparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung wurde aus wirtschaftlichen Gründen mit Ende des Jahres 2011 eingestellt. Eine Kombination von Nikotinsäure mit Laropiprant stellte eine Möglichkeit dar, das Flushing zu verhindern. Diese Kombination konnte sich wegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Sinne einer negativen Endpunktstudie nicht im Markt behaupten. Ein klinischer Nutzen für Nikotinsäure geht aus einzelnen Präventionsstudien mit Nachweis der Abnahme verschiedener klinischer und gefäßanatomischer Endpunkte hervor. In Österreich ist lediglich das Nikotinsäurepräparat Acipimox (Olbetam®) am Markt. Es ist das einzige Derivat, bei dem auch die EMA eine posi-

tive Beurteilung abgegeben hat. Zu beachten ist aber auch, dass es wegen seiner relativ kurzen Halbwertszeit unbedingt 2-mal täglich gegeben werden muss.

Fixdosiskombination

Eine risikobasierte, an einem Zielwert für LDL-C orientierte, lipidsenkende Therapie gehört zum unwidersprochenen medizinischen Standard. Mit den verfügbaren Therapieoptionen kann der „optimale LDL-C-Spiegel“ manchmal nicht erreicht werden.

Wenn das LDL-C mit einem Statin nicht ausreichend gesenkt werden kann, ist die Kombination eines Statins mit Ezetimib möglich. Ezetimib + Simvastatin (Inegy®) ist ein lipidsenkendes Kombinationspräparat, das selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmt und die endogene Cholesterinsynthese reduziert. In kontrollierten klinischen Studien führte die Kombination zu einer signifikanten Reduktion der Werte von Gesamtcholesterin, LDL-C, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und Non-HDL-C und einer Erhöhung von HDL-C bei Patienten mit Hypercholesterinämie. Das Fixkombinationspräparat ist – begleitend zu einer Diät – indiziert zur Anwendung bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
 - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden
- Die Kombination enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg oder 40 mg Simvastatin. Es wurde in der IMPROVE-IT-Studie gezeigt, dass die Kombination Ezetimib und 40 mg Simvastatin die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Wenn neben dem LDL-C auch die Triglyzeride erhöht sind und durch das Statin nicht ausreichend gesenkt werden, ist

die Kombination eines Statins mit einem Fibrat zu erwägen. Die Reduktion des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis durch Statine ist in Subgruppenanalysen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom in der Literatur gut belegt. Trotz optimaler Statinbehandlung ist die Gefahr für ein schweres vaskuläres Ereignis bei Diabetikern mit KHK gemäß Heart Protection Study signifikant noch größer als bei KHK-Patienten ohne Diabetes mellitus unter Placebo.¹² Eine Strategie zur weiteren Reduzierung des Risikos bei gemischter Dyslipidämie besteht in der Kombination von Statin und Fibrat.

Aufgrund dieses Residualrisikos empfehlen die Europäische Atherosklerose-Gesellschaft (EAS), die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ECS) und die Leitlinien der Internationalen Diabetes-Gesellschaft (IDF) bei gemischter Dyslipidämie ein Fenofibrat zur Kombination mit einem Statin. Unter den Fibraten ist nur „Fenofibrat“ für die Kombination mit Statinen zugelassen.

Seit November 2014 steht Cholib®, ein Fixdosis-Kombinationspräparat aus den beiden gut beschriebenen lipidverändernden Wirkstoffen Fenofibrat und Simvastatin, zur Verfügung. Diese beiden Wirkstoffe zeichnen sich durch zwei einander ergänzende Wirkmechanismen und Effekte aus (Tab. 5). Cholib® ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusenken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie angemessen eingestellt sind.²¹

Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Simvastatin + Fenofibrat wurden in einem großen klinischen Phase-III-Prüfprogramm, in dem die lipidverändernde Wirkung der Fenofibrat-Simvastatin-Kombination im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gemischter Dyslipidämie untersucht wurde, und der ACCORD-Lipid-Studie¹⁴, einer großen Langzeitstudie mit Patienten mit Typ-2-Diabetes, nachgewiesen. Bei der Lipidstudie „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“

Tab. 5: Relative Auswirkungen von Simvastatin und Fenofibrat auf das Lipidprofil¹³

	Simvastatin	Fenofibrat
LDL-Cholesterin-Senkung	+++	+
Senkung TG-reicher Lipoproteine	+	+++
HDL-Cholesterin-Erhöhung	+	++

(ACCORD)¹⁴ handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 5.518 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die entweder mit Simvastatin alleine oder mit der Kombination von Simvastatin und Fenofibrat behandelt wurden. Die Kombinationstherapie aus Fenofibrat und Simvastatin zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie bei dem zusammengesetzten primären Outcome-Endpunkt aus nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod (Hazard Ratio [HR] = 0,92; 95%-KI: 0,79–1,08; p = 0,32; absolute Risikoreduktion 0,74 %). In der vorher festgelegten Subgruppe mit Dyslipidämiepatienten, definiert als die Teilnehmer im untersten Terzil bei HDL-C (≤ 34 mg/dl oder 0,88 mmol/l) und dem höchsten Terzil bei TG (≥ 204 mg/dl oder 2,3 mmol/l) zu Studienbeginn, führte die Behandlung aus Fenofibrat plus Simvastatin, verglichen mit der Simvastatin-Monotherapie, zu einer relativen Reduktion von 31 % bei dem zusammengesetzten primären Outcome-Endpunkt (Hazard Ratio [HR] = 0,69; 95%-KI: 0,49–0,97; p = 0,03; absolute Risikoreduktion 4,95 %; **Abb.**).¹⁴

Da Fenofibrat über günstige Glucuronidierungseigenschaften verfügt und die wichtigen Enzyme des Cytochrom-P450-Systems wie CYP3A4 oder CYP2C8 nicht inhibiert, ist das Risiko für Wechselwirkungen – die z. B. bei Diabetikern zu Hypoglykämie führen könnten – gering. Als Folge weisen Kombinationen mit Fenofibrat ein wesentlich geringeres Risiko für Wechselwirkungen auf.

Verschiedene neue pharmakologische Therapieansätze befinden sich zurzeit in der klinischen Prüfung im Rahmen kontrollierter Studien. Substanzen, die über unterschiedliche Mechanismen primär eine LDL-Senkung bewirken, sind PCSK9-Inhibitoren, Mipomersen und Lomitapid. Ein vielversprechender neuer Ansatz zur LDL-Senkung sind die PCSK9-Inhibitoren. Eine Hemmung von PCSK9 resultiert in einer verstärkten Expression hepatischer LDL-Rezeptoren und in einer Reduktion des LDL-C im Plasma. Daher

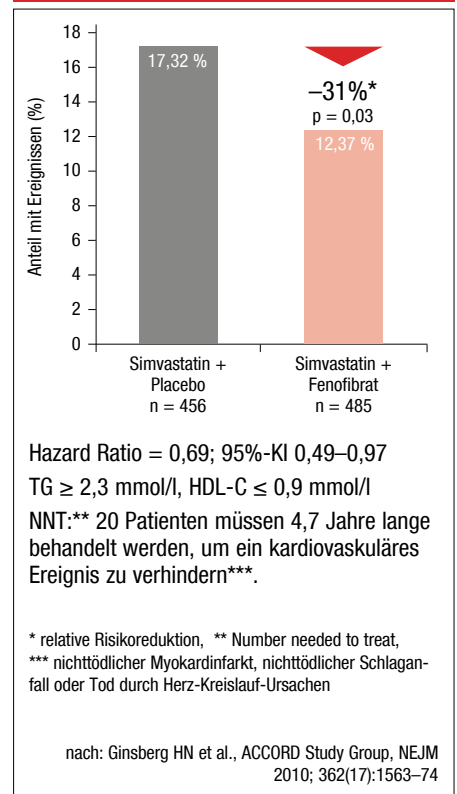
stellt eine therapeutische Inhibition von PCSK9 durch monoklonale Antikörper eine potente Intervention für eine LDL-C-Senkung dar, deren klinische Bedeutung aktuell in großen klinischen Studienprogrammen geprüft wird.

Fazit

Nicht nur die LDL-C-Erhöhung, sondern auch das HDL-C-Defizit und eine Hypertriglyceridämie stellen relevante Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit einer gemischten Dyslipidämie dar. Die Ergebnisse der DYSIS-Studie¹⁵ zeigen die Lücke zwischen den Leitlinienempfehlungen und der klinischen Praxis: Der Handlungsbedarf an einem intensiveren und umfassenderen Lipidmanagement bei Hochrisikopatienten ist groß. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse werden multidimensionale Therapiestrategien benötigt, die LDL-C und Triglyzeride senken und HDL-C erhöhen können. Basis der multidimensionalen Lipidtherapie sind die Ernährungstherapie und körperliche Bewegung. Den ersten medikamentösen Ansatz stellt nach wie vor die Statinbehandlung dar. Zur weiteren Senkung des kardiovaskulären Risikos sind zusätzliche Therapieansätze notwendig. Die aktuelle Datenlage unterstützt die Einnahme einer Kombination von Statin und Fenofibrat im Rahmen einer effektiveren Strategie zur besseren Kontrolle der gemischten Dyslipidämie. ■

- ¹ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32:1769–818
- ² Assmann G et al., Eur Heart J 1998; 19(Suppl A):A2–A11
- ³ Manninen V et al., Circulation 1992; 85:37–45
- ⁴ Miller M et al., J Am Coll Cardiol 2008; 51:724–30
- ⁵ Barter P et al., NEJM 2007; 357:1301–10
- ⁶ Watanakit K et al., Atherosclerosis 2005; 180:389–97
- ⁷ Packard C, Caslake M, Shepherd J, Int J Cardiol 2000; 74:S17–S22
- ⁸ Julius U et al., Int J Clin Pract 2007; 61:1798–804
- ⁹ Chapman MJ et al., Eur Heart J 2011; 32:1345–61
- ¹⁰ Austin MA et al., Circulation 1990; 82:495–506
- ¹¹ Garg A, Grundy SM, Diabetes Care 1990; 13:153–69
- ¹² Collins R et al., Lancet 2003; 361:2005–16
- ¹³ Farnier M, Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3:169–78
- ¹⁴ The ACCORD Study Group, NEJM 2010; 362:1563–74
- ¹⁵ Drexel H et al., Wien Klin Wochenschrift 2011; 123(19–20):611–7
- ¹⁶ Arzneispezialitätenregister der BASG/AGES MEA Website; Stand 1. 11. 2014
- ¹⁷ Stulnig T, Diabetologie 2012; 8:568–72

Abb.: ACCORD-Lipid: kardiovaskuläre Ereignisse (%)



¹⁸ Erstattungskodex, Stand Juli 2014

¹⁹ Warenverzeichnis, Stand Oktober 2014

²⁰ American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 15.–19. November 2014, Chicago, USA; LBCT.02 Anti-Lipid Therapy and Prevention of CAD

²¹ Fachinformation Cholib (Stand der Information August 2014)

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak

Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser

KORRESPONDENZADRESSE:

Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher

1. Medizinische Abteilung
 Hanusch-Krankenhaus
 Heinrich-Collin-Straße 30
 1140 Wien

Tel.: +43/1/910 21 85-110

E-Mail: thomas.wascher1@chello.at

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechsellernkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien

DIE FRAGEN zum Beitrag auf Seite 7

Fortbildung gültig bis Februar 2018

Web: www.meindfp.at**Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms ist es möglich, durch das Literaturstudium Punkte für das DFP zu erwerben.**

- Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Insgesamt müssen 4 von 6 Fragen korrekt beantwortet sein. Bei positiver Bewertung werden Ihnen 2 DFP-Fachpunkte angerechnet.
- Steigen Sie ein auf www.meindfp.at, dem Fortbildungsportal der Österreichischen Akademie der Ärzte. Auch hier finden Sie den DFP-Beitrag und können die Testfragen absolvieren.**
- Weiters haben Sie auch die Möglichkeit, diese Seite per Post oder Fax an **Julia Reisenauer, MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Fax: +43/1/522 52 70**, zu schicken. Bitte geben Sie unbedingt Ihre ÖÄK-Arztnummer an, damit die DFP-Fachpunkte Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben werden können.

1. Welche Aussage ist zutreffend? Als modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten ... (1 richtige Antwort)

- a) ... Rauchen.
- b) ... erhöhtes Homozystein.
- c) ... Hypertonie.
- d) ... Lipidstoffwechselstörungen.
- e) ... alle.
- f) ... a, c und d.

2. „Small dense LDL“ sind besonders atherogen, weil ... (1 richtige Antwort)

- a) ... sie mit Insulinresistenz einhergehen.
- b) ... sie besonders klein sind.
- c) ... sie besonders cholesterinarm sind.
- d) Alles ist richtig.
- e) a und c sind richtig.
- f) a und b sind richtig.

3. Das Lipidprofil eines Patienten sieht wie folgt aus: Gesamtcholesterin: 248 mg/dl; LDL-C: 155 mg/dl; HDL-C: 31 mg/dl; Triglyzeride: 311 mg/dl Welche Aussage ist zutreffend? (1 richtige Antwort)

- a) Dieser Patient hat sicher keine „small dense LDL“.
- b) Das ist aus den Lipidwerten nicht abzuleiten und kann daher nicht beantwortet werden.
- c) Dieser Patient hat sicher „small dense LDL“.
- d) Dieser Patient ist sicher nicht insulinresistent.
- e) c und d sind zutreffend.

4. Das Lipidprofil eines Typ-2-Diabetikers mit einer Hypertonie sieht wie folgt aus: Gesamtcholesterin: 248 mg/dl; LDL-C: 155 mg/dl; HDL-C: 31 mg/dl; Triglyzeride: 311 mg/dl Welche Aussage ist zutreffend? (1 richtige Antwort)

- a) Primäres Therapieziel ist das LDL-Cholesterin.
- b) Sekundäres Therapieziel ist das HDL-C.
- c) Der Zielwert für das LDL-C beträgt < 70 mg/dl.
- d) a und b sind richtig.
- e) a und c sind richtig.

5. Wenn das LDL-C des oben dargestellten Patienten im Zielbereich liegt, wird das Non-HDL-C zum sekundären Zielparameter. Welche Aussage ist zutreffend? (1 richtige Antwort)

- a) Ezetimib stellt einen sinnvollen Kombinationspartner zur Beeinflussung des Non-HDL-C dar.
- b) Der Zielwert für das Non-HDL-C beträgt 130 mg/dl.
- c) Fibrate sind ein sinnvoller Kombinationspartner zur Beeinflussung des Non-HDL-C.
- d) Nikotinsäure ist eine nebenwirkungsarme Möglichkeit, das Non-HDL-C zu beeinflussen.

6. Welche Aussage ist nicht zutreffend? Die Kombination eines Statins mit einem Fibrat ... (1 richtige Antwort)

- a) ... führt zu einer zusätzlichen Reduktion des Non-HDL-C.
- b) ... wirkt in erster Linie additiv auf die LDL-C-Reduktion.
- c) ... stellt eine Möglichkeit zur Behandlung kombinierter Hyperlipidämien dar.
- d) ... ist als Fixdosiskombination verfügbar.

Wichtiger Hinweis:

Ihre erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben. Die Teilnahmebestätigung können Sie ebenfalls dort herunterladen.

¹ Möchten Sie benachrichtigt werden, wenn Sie den Kurs nicht bestanden haben? Dann geben Sie bitte Ihre E-Mail-Adresse an. Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin Facharzt/Fachärztin für

Name*

Geb.-Dat.*

Adresse*

Telefon

E-Mail¹

ÖÄK-Arztnummer**

Ordinationsstempel mit Unterschrift



Einfaches Lipidmanagement dank ergänzender Wirkungsweise¹



GRÜNE BOX

NEU AB NOVEMBER 2014

1 Tablette | 1 x täglich | Mahlzeiten unabhängig

Die Kombipower.

Referenzen: ¹ Fachinformation Cholib 145 mg/20 mg und 145 mg/40 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2014.

Fachkurzinformation: Cholib 145 mg/20 mg Filmtabletten; Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette Cholib 145 mg/20 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin. Eine Filmtablette Cholib 145 mg/40 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Butylhydroxytoluol (E 320), Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Croscarmellose, Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdispersem Siliciumdioxid), Acetosäure (E 300), Filmüberzug Cholib 145 mg/20 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entöltes Phospholipid aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Gelborange S (E 110), Cholib 145 mg/40 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entöltes Phospholipid aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA04. **Anwendungsgebiete:** Cholib ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusenken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Erdnuss, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile; Bekannte Photallergie oder photosensibilisierende Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Klotrobin; Akute Lebererkrankung oder anfallsartige Erhöhung der Serum-Transaminasen mit unbekannter Ursache; Bekannte Erkrankung der Gallenblase; Chronische oder akute Pankreatitis, mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge einer schweren Hypertriglyzeridämie; Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²); Begleitende Anwendung von Fibraten, Statinen, Danazol, Clozapin oder starkes Inhibitor des Cytochroms P450 (CYP) 3A4; Kinder und Jugendliche (im Alter unter 18 Jahren); Schwangerschaft und Stillzeit; Anamnesehaft holokranne Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statin- und/oder Fibrat-Behandlung oder bestätigte Erhöhung der Kreatinphosphokinase über 5 x oberen Normwert (upper limit of normal, ULN) unter einer vorangehenden Statin-Behandlung; zusätzlich bei Cholib 145 mg/40 mg: Begleitende Verabreichung von Amiodaron, Verapamil, Antidipin oder Diltiazem; **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig; **Inhaber der Zulassung:** Abbott Healthcare Products Ltd., Abbott House, Varwall Business Park, Varwall Road, Maidenhead SL6 4XE, Vereinigtes Königreich; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** (Stand der Information: August 2014).

1205237-000-15102014