

„Dyslipidämie – Therapiekonzepte 2006“

Samstag, 23. September 2006
Kloster Und



Faculty

Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank
Landeskrankenhaus Donauregion Tulln
Abteilung für Innere Medizin

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik
AKH Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin III

Dr. Silke Naeglein
Hauptverband der österreichischen
Sozialversicherungen

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Roden
Hanusch Krankenhaus, Wien
1. Medizinische Abteilung

Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner
KH Rudolfstiftung, Wien
Abteilung für Innere Medizin I

Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak
Universitätsklinik Graz
Universitätsklinik für Innere Medizin

Programm

Vorsitz: H. Frank, M. Roden

09:00 - 09:25 H. Frank, Tulln
Plaqueregression – Realität oder
Utopie?

09:35 - 10:00 G. Schernthaner, Wien
Diabetes und Dyslipidämie

10:10 - 10:35 B. Ludvik, Wien
New kids on the block –
Ezetimib, Nicotinsäure

Pause

11:00 - 11:25 M. Roden, Wien
Hypertriglyceridämie unter
Statin-Therapie

11:35 - 12:00 H. Toplak, Graz
Life-Style Modifikation bei
Stoffwechselerkrankung

12:10 - 12:35 Silke Naeglein, Wien
Lipidsenker (ATC Code C10) im
Erstattungskodex

Plaqueregression – Realität oder Utopie?

Herbert Frank

Der atherosklerotische Plaque ist aufgebaut aus einer Mischung von fibrösem und lipidhaltigem Material, wobei der instabile Plaque dadurch gekennzeichnet ist, dass ein „Lipid core“ von einer dünnen, fibrösen Kappe zum Lumen abgegrenzt ist. Diese Plaques zeigen eine hohe Vulnerabilität und Thrombogenität mit Thrombozyten-Aggregation und Thrombus-Bildung.

Randomisierte, placebokontrollierte Studien haben belegen können, dass eine Therapie mit Statinen nicht nur den LDL-Wert senkt, sondern mit der LDL-Senkung auch das kardio-vaskuläre Risiko sinkt. Bildgebende Untersuchungsmethoden wie MRT u. intravaskulärer Ultraschall (IVUS) konnten nun in Studien belegen, dass Statin-Therapie tatsächlich auch zu einer Plaquestabilisierung führt.

So haben MR-Studien von Corti et al bereits 2001 eine signifikante Abnahme der Aortenwanddicke bei atheromatös veränderten Gefäßen unter Statin zeigen können.

Durch effiziente LDL-Senkung wurde hier ein Umbau des lipidhaltigen Plaques in fibröses, bzw. kalzifiziertes Plaque-Gewebe postuliert.

Die Asteroid-Studie untersuchte das Plaque-Verhalten mittels IVUS unter einer Therapie mit Rosovastatin 40mg. In einer Kontroll-IVUS-Untersuchung nach 24 Monaten zeigte sich hier bei den therapierten Patienten-Gruppen eine Reduktion des mittleren Atherom-Volumens im meist veränderten Gefäßabschnitten von -9,1%. Aufgrund der zahlreichen Studien wurden evidenzbasierte Empfehlungen zum Lipid-Management erstellt. Dieses Adult Treatment Panel III (ATP III) führt Risikofaktoren wie erhöhte LDL-Werte, Blutdruck und Nikotinabusus zusammen und errechnet daraus das kardiovaskuläre 10 Jahres Risiko.

Alle Studien sind jedoch zum Schluß gekommen, dass ein niedriger LDL-Wert (LDL 70 in der Sekundärprävention) angestrebt werden sollte, jedoch der HDL-Wert als Zeichen des reversiblen Cholesterin-Transportes hoch sein muß.

Untersuchungen mittels IVUS und MR haben somit durchaus belegen können, dass mittels konsequenter LDL-Senkung und HDL-Erhöhung unter effektiver Statin-Therapie eine Plaque-Stabilisierung, bzw. sogar milde Plaque-Regression erreicht werden kann.

Diabetes und Dyslipidämie

Guntram Schernthaner

Verschiedene epidemiologische Studien zeigen, daß die TRIAS der diabetischen Dyslipidämie - Verminderung von HDL 2-Cholesterin, Exzess von VLDL-Triglyzeriden und von small dense LDL- Partikeln mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, insbesondere bei Patienten mit Typ-2 Diabetes assoziiert ist (1). Darüberhinaus wurde bereits 1983 erstmals gezeigt, dass beim Typ 2 Diabetes die Apolipoproteine A-1 und A2 signifikant vermindert sind und das Apolipoprotein B signifikant erhöht ist (2). Lipoprotein (a) zeigte eine Tendenz der Erhöhung (2), wobei diesbezüglich immer wieder widersprüchliche Daten berichtet wurden (2).

Nach Ausschöpfung einer Lebensstilmodifikation (Gewichtsabnahme, vermehrte körperliche Aktivität und cholesterinarme, fettarme Diät) ist bei vielen Patienten eine Pharmakotherapie notwendig, um die ATP III Zielwerte zu erreichen. Das beträchtlich erhöhte vaskuläre Risiko von Patienten mit Typ-2 Diabetes wird signifikant reduziert, wenn es gelingt ein LDL-Cholesterin von <100mg/dl und ein HDL-Cholesterin von >50mg/dl zu erzielen. Neueste Studien (TNT, SPARCL) zeigen, dass Diabetespatienten mit kardiovaskulären Komplikationen von einer Hochdosis-Statintherapie besonders profitieren (3,4). Unter einer konventionellen Statintherapie erreichen Diabetespatienten mit kardiovaskulären Komplikationen allerdings einen LDL-Cholesterin-Zielwert <100 mg/dl nur in 60% und den optimalen Zielwert von <70 mg/dl sogar nur in 20% (5). Zusätzlich ist es für die Diabetespatienten wichtig einen HbA1c-Wert von <7% sowie Blutdruckwerte von 130/80 anzustreben.

Für die Pharmakotherapie stehen heute prinzipiell mehrere Substanzklassen (Statine, Fibrate, Gemfibrozil, Niasin und Ezetrol) zur Verfügung. Positive Endpunktstudien an großen Patientenkollektiven mit Diabetes liegen allerdings nur für die Statine vor, in denen eine kardiovaskuläre Risikosenkung im Ausmaß von 25% ähnlich wie bei Nichtdiabetikern beobachtet wurde. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß Statine bei Diabetespatienten auch dann das Risiko senken, wenn der LDL-Cholesterinausgangswert relativ niedrig ist (1).

Dieser Befund wurde u.a. damit erklärt, daß (a) die Statine pleiotrope Effekte haben oder (b) daß Diabetespatienten auch ohne klinische Symptome ausgeprägte vaskuläre Veränderungen aufweisen und sich damit immer im Stadium der Sekundärprävention befinden. Neben mehreren positiven Statinstudien (4S, CARE, HPS, CARDS) gibt es auch einige Statin-Studien (LIPID, ALLHAT, 4D, ASPEN) in denen die kardiovaskuläre Risikosenkung nicht das Signifikanzniveau erreichte.

Im Gegensatz zu den Statin-Studien konnte in einer großen Interventionsstudie bei Diabetespatienten mit Fenofibrat (FIELD-Studie) vor kurzem keine signifikante kardiovaskuläre Risikosenkung beobachtet werden (6). Überraschenderweise wurde in dieser Studie das HDL-Cholesterin nicht anhaltend erhöht.

Neben Lipidsenkern beeinflusst auch die anti-hyperglykämische Therapie sowie insbesondere die Art der pharmakologischen Intervention die diabetische Dyslipidämie. Unter einer optimierten Diabeseinstellung (z.B. mittels einer Insulintherapie) kommt es zwar zu einem Abfall der Triglyzeride, die diabetische Dyslipidämie persistiert allerdings auch unter guter Diabeseinstellung (7). Unter allen verfügbaren antidiabetischen Medikamenten wird das HDL-Cholesterin derzeit am besten mit Pioglitazon erhöht, während Sulfonylharnstoffe nur einen mäßig günstigen Einfluß auf die diabetische Dyslipidämie ausüben. In einer direkten Vergleichsstudie wurde die Lipidveränderungen unter Pioglitazone und Metformin bei einer identen Verbesserung der Diabeseinstellung verglichen. Pioglitazone hat deutlich bessere Effekte auf Triglyzeride und HDL-Cholesterin, während LDL-Cholesterin von Metformin günstiger beeinflusst wurde. Die Gesamtcholesterin/HDL-Ratio nahm daher unter beiden antidiabetischen Medikamenten vergleichbar ab.

Weitere Endpunktstudien sind notwendig um den potentiellen Effekt von Kombinationstherapien mit zwei verschiedenen Lipidsenkern (z.B. ACCORD) zu evaluieren, die hoffentlich zu einem noch größeren kardiovaskulärem Benefit bei Diabetespatienten führen.

Literatur:

(1) Ginsberg HN. Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia (Review). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 91:383-92.

(2) Schernthaner G, Kostner GM et al. Apolipoproteins (A-I, A-II, B), Lp(a) lipoprotein and lecithin: cholesterol acyltransferase activity in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1983; 49:277-93

(3) Amarenco P et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack (SPARCL). *N Engl J Med.*2006;355:549-59

(4) Shepherd J et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study *Diabetes Care* 2006;29:1220-6.

(5) Yan AT et al. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med.*2006;119:676-83

(6) Keech A et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;26;366: 1849-61.

(7) Schernthaner G. Is dyslipidaemia important if we control glycaemia? *Atheroscler Suppl.*2005;6:3-10.

(8) Schernthaner G et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.*2004;89:6068-76.

New kids on the block – Ezetimib, Nicotinsäure

Bernhard Ludvik

Die Therapie der Hyper-/Dyslipidämien hat in den letzten Jahren auf Grund der überzeugenden Datenlage aus hochqualitativen Studien und der Markteinführung von neuen Medikamenten mit innovativen Wirkmechanismen eine größere Beachtung erfahren. Zu diesen Medikamenten gehört der Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib sowie Niaspan als retardierte Form der Nikotinsäure.

Ezetimib vermindert die intestinale Cholesterinabsorption um 50% und den LDL-Cholesterinspiegel in der üblichen Dosierung von 10 mg in Monotherapie um 20%. Besonders effektiv wird der Cholesterinspiegel in Kombination mit Statinen gesenkt, wobei sich bei der Verwendung einer geringen Statindosis gemeinsam mit Ezetimib eine gleich hohe Senkung des Cholesterinspiegels wie bei der Verwendung des Statins in Höchstdosierung zeigt. In Österreich ist die Kombination von Ezetimib mit Simvastatin als Inegy zugelassen. Ezetimib und Inegy können bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bzw. einem Äquivalent wie z.B. Diabetes mellitus dann verschrieben werden, wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter Statintherapie in üblicher Dosierung nicht im Zielbereich (unter 100 mg/dl) liegt. Da sich bei einer Verdopplung der Statindosis lediglich eine 6%-ige Verbesserung der lipostatischen Wirkung zeigt, kann ein Einsatz bereits ab einem LDL-Cholesterinspiegel von 113 mg/dl erfolgen. Die Nebenwirkungsrate ist sehr gering und besteht in der sehr seltenen Erhöhung der Transaminasen. Ein umfangreiches Studienprogramm soll die Relevanz der Cholesterinsenkung mittels Ezetimib auf verschiedene Endpunkte untersuchen.

Nicotinsäure ist ein altbewährtes Präparat in der Lipidtherapie mit guter Wirkung auf das HDL-Cholesterin und besitzt mit den Ergebnissen des Coronary Drug Projects bereits seit langem

valide Endpunktdaten. Die relativ hohe Nebenwirkungsrate vor allem in Form der anfallsartigen Rötung des Kopfes (flushing) bzw. Juckreiz hat jedoch die Verbreitung v.a. in Europa verhindert. Mit Niaspan steht nun eine retardierte Form der Nikotinsäure zur Verfügung, welche ein vermindertes Nebenwirkungsprofil bei gleicher Wirksamkeit auf die Lipidparameter zeigt. Niaspan senkt den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel sowie die Triglyzeride und hebt das HDL-Cholesterin um bis zu 30%. Als einziges Medikament vermag es die Lipoprotein (a) –Spiegel zu beeinflussen. Die übliche Anfangsdosis besteht in der einmal täglichen Verabreichung von 500 mg abends, am besten eine halbe Stunde nach Einnahme der bei Risikopatienten üblichen Acetylsalicylsäuremedikation zur Minimierung der Nebenwirkungen. Niaspan wird in der Sekundärprävention (bzw. Koronaräquivalent) zusätzlich zur Statinmedikation eingesetzt, wenn der HDL-Cholesterinspiegel unter 45 mg/dl liegt. Bei Verträglichkeit wird die Dosis nach einem Monat auf 1000 mg, bei Bedarf bis auf 2000 mg gesteigert. Außer den erwähnten Nebenwirkungen finden sich in seltenen Fällen eine Erhöhung der Transaminasen und eine klinisch nicht relevante Steigerung von Blutzucker. Auch für diese Substanz finden sich auf Grund der kurzen Verfügbarkeit auf dem Markt noch keine Studien mit Endpunkten wie Mortalität. Es konnte jedoch eine Verzögerung der Zunahme bzw. Regression der Zunahme der Intima-Media-Dicke an der Carotis dokumentiert werden. Dies lässt somit eine antiatherogene Wirkung auch auf andere Gefäße vermuten.

Zusammenfassend stehen uns nun zwei innovative, wirkungsvolle und sichere Substanzen in der Behandlung der Fettstoffwechselstörungen zur Verfügung, welche die bisherigen Therapie-möglichkeiten sinnvoll ergänzen.

Hypertriglyceridämie unter Statin-Therapie

Michael Roden

Hypertriglyceridämien sind sehr häufig sekundäre, erworbene Formen der Hyperlipidämien als Folge nicht nur von Diabetes mellitus, sondern auch von Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie besonders chronischem Alkoholisismus. Weitere Ursachen sind Schilddrüsenfunktionsstörungen, Lupus erythematodes und Medikamente (vor allem Beta-Rezeptorenblocker, Diuretika und Steroide). Unter den primären Hyperlipidämien mit deutlicher Erhöhung der Triglyzeride ist mit ca. 5% die familiäre Hypertriglyceridämie (VLDL-Erhöhung, Fredrickson IV) die häufigste Form, andere Formen darunter auch die Hyperchylomikronämie (Fredrickson I), die auf einem autosomal rezessiv-vererbten Defekt der Lipoproteinlipase beruht, sind selten. Bei gemischten familiären Hyperlipidämien (ca. 1%) steht die LDL-Erhöhung im Vordergrund (Fredrickson IIa,b, IV).

Klinisch fallen exzessive Hypertriglyceridämien durch abdominelle Symptomatik mit Gefahr von Pankreatitis sowie meist eruptive Xanthome auf. Aufgrund der pathogenetischen Rolle der Triglyzeride in der Entstehung von Insulinresistenz liegt meist eine gestörte Glukosetoleranz vor. Bei gemischten Hypertriglyceridämien stehen die Folgen der Arteriosklerose im Vordergrund.

Grundsätzlich ist das primäre Therapieziel des Lipidmanagements die Senkung des LDL-Cholesterin, gefolgt von Non-HDL-Cholesterin und HDL-

Cholesterin. Die Senkung der Triglyzeride ist ein tertiäres Therapieziel, das aber bei exzessiver Hypertriglyceridämie mit Symptomatik rasche Therapie auch bezüglich der Komplikationen (Pankreatitis) erfordert. Das praktische Vorgehen sollte zuerst auf die Behandlung der Ursache bei sekundären Hypertriglyceridämien ausgerichtet sein, wobei bei Diabetes mellitus die Optimierung der Glykämie-Kontrolle sehr wirksam ist. Pioglitazon und Insuline senken die Serum-Triglyzeride besonders effektiv. Nach Ausschöpfung der Lifestyle-Maßnahmen, ist bei gemischten Hyperlipidämien und Risiko die Einleitung einer Statin-Therapie erforderlich. Isolierte Hypertriglyceridämien können mit Fibraten, Mittelkettigen Fettsäuren/Omega-3-Fettsäuren und Nikotinsäurederivaten behandelt werden. Die BIP-, VA-HIT- und FIELD-Studien ergaben für Fibrate bei Hochrisikopatienten (Diabetiker) zum Teil signifikante, aber nicht durchgehend überzeugende Erfolge in Hinblick auf die Reduktion harter Endpunkte. Die Kombinationstherapie Statin+Fibrat erhöht die Nebewirkungsfrequenz (Myopathie, Rhabdomyolyse) deutlich und sollte auf Einzelfälle unter regelmäßiger Kontrolle beschränkt bleiben. Bei exzessiven Hypertriglyceridämien (>2000 mg/dl oder <2000 mg/dl + Symptome) ist die stationäre Aufnahme erforderlich, wobei als Insulin/Glukose-Infusionen oder auch eine Lipidapherese zu erwägen ist.

Life-Style Modifikation bei Stoffwechselerkrankung


Hermann Toplak

Beitrag nicht rechtzeitig eingelangt

Lipidsenker (ATC Code C10) im Erstattungskodex

Silke Naeglein

 Fibrate Grüner Bereich	 Statine Grüner Bereich IND
<p>❖ C10AB02 Bezafibrat, C10AB04 Gemfibrozil, C10AB05 Fenofibrat, C10AB09 Etofibrat</p> <p>Frei verschreibbar</p>	<p>❖ C10AA01 Simvastatin, C10AA02 Lovastatin, C10AA03 Pravastatin, C10AA04 Fluvastatin</p> <p>Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulärem Risiko</p>
 Statine Gelber Bereich RE2	 Statine Gelber Bereich RE2
<p>❖ C10AA05 Atorvastatin 10mg</p> <p>Zur Ersteinstellung bzw. Dosistrierung bei Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulärem Risiko, wenn bei diesen Patienten das Therapieziel mit Statinen aus dem grünen Bereich (C10AA) nicht erreicht werden konnte.</p>	<p>❖ C10AA07 Rosuvastatin 10mg, 20mg</p> <p>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. Kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Cyclosporin einnehmen. (Erlass des BMGF GZ.21.420/104-III/A/6/04)</p>
 Statine Gelber Bereich RE2	 Statine Gelber Bereich RE2
<p>❖ C10AA07 Rosuvastatin 40mg</p> <p>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. Kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Fibrate oder Cyclosporin einnehmen, sowie bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse. (Erlass des BMGF GZ.21.420/104-III/A/6/04)</p>	<p>❖ C10AA51 Simvastatin, Kombinationen</p> <p>Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulärem Risiko, wenn der LDL Wert unter bestehender Statintherapie höher als 113 mg/dl liegt, um einen LDL-Zielwert von kleiner gleich 100 mg/dl zu erreichen und zu halten.</p>


 **Andere cholesterin und triglyceridsenkende Mittel**
Gelber Bereich RE2

◆ **C10AX09 Ezetimib**

Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulärem Risiko in Kombination mit Statinen, wenn der LDL Wert unter bestehender Statintherapie höher als 113 mg/dl liegt, um einen LDL-Zielwert von ≤ 100 mg/dl zu erreichen und zu halten.

Bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulärem Risiko bei Kontraindikation gegenüber Statinen.


© Pharmakol. d. 1. Aufl. 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025

 **Nicotinsäure und Derivate**
Gelber Bereich RE2

◆ **C10AD02 Nicotinsäure**

Bei kombinierter gemischter Dyslipidämie in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen), wenn trotz bestehender Statin-Monotherapie die Werte für HDL-Cholesterin unter einem Schwellenwert von 45 mg/dl (bei Männern) bzw. 50 mg/dl (bei Frauen) liegen; bzw. als Monotherapie bei nachgewiesener und dokumentierter Unverträglichkeit von Therapiealternativen aus dem grünen Bereich (Statine C10AA, Fibrate C10AB). Die Arztspezialität eignet sich für eine chef(kontroll)ärztliche Langzeitgenehmigung für 6 Monate (L5).

© Pharmakol. d. 1. Aufl. 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025

 **Nicotinsäure und Derivate**
Gelber Bereich RE1

◆ **C10AD06 Acipimox**

Eine Kostenübernahme ist nur möglich, wenn mit Therapiealternativen aus dem grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann.

© Pharmakol. d. 1. Aufl. 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025

 **Statine**
Gelber Bereich RE1

◆ **C10AA05 Atorvastatin 20mg, 40mg, 80mg**

Eine Kostenübernahme ist nur möglich, wenn mit Therapiealternativen (Wirkstoffstärken) aus dem grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann.

© Pharmakol. d. 1. Aufl. 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025