

„Lipidmanagement 2009 – was ist noch aktuell von den Guidelines?“

# „Lipidmanagement 2009 – was ist noch aktuell von den Guidelines?“

Samstag, 28. Februar 2009  
Loisium



---

## Faculty

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching**  
Abteilung für Innere Medizin  
Wilhelminenspital Wien

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

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

**Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl**  
Abteilung für Innere Medizin  
Landeskrankenhaus Mistelbach

**Prim. Dr. Elmar Wiesinger**  
Herz-Kreislauf Zentrum Großgerungs

**OA Dr. Christoph Wolf**  
Abteilung für Kardiologie  
SMZO Wien

## Programm

Vorsitz: H. Frank, P. Fasching

09:00 - 09:25 H. Frank, Tulln  
**Plaqueregression und  
Plaquestabilisierung**

09:35 - 10:00 P. Fasching, Wien  
**„Low HDL“ – Risikofaktor der KHK**

10:10 - 10:35 H. Toplak, Graz  
**Hypertriglyceridämie und komplexe  
Dyslipidämie**

### **Pause**

11:00 - 11:25 E. Wiesinger, Großgerungs  
**Umsetzung der Guidelines in die Praxis**

11:35 - 12:00 Ch. Wolf, Wien  
**Statine – Zählt nur die LDL Reduktion?**

12:10 - 12:35 O. Traindl, Mistelbach  
**Ezetimibe – Gleiche klinische Wirkung  
wie Statine?**

# Plaqueregression und Plaquestabilisierung

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 40 mg. 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.

# „Low HDL“ – Risikofaktor der KHK

Peter Fasching

**„Kleines 1 X 1“ des Fettstoffwechsels**

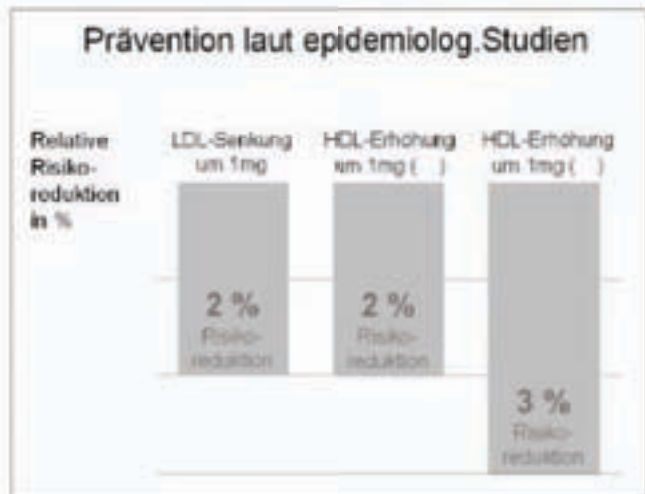
Chol: Gesamtcholesterin mg/dl (HDL, LDL, VLDL)

HDL: „Gutes“ Cholesterin

LDL: „Böses“ Cholesterin

TG: Triglyzeride (VLDL)

Je höher die TG, desto niedriger das HDL ( via CETP) !!!



**HDL-Cholesterin: spezielle Eigenschaften**

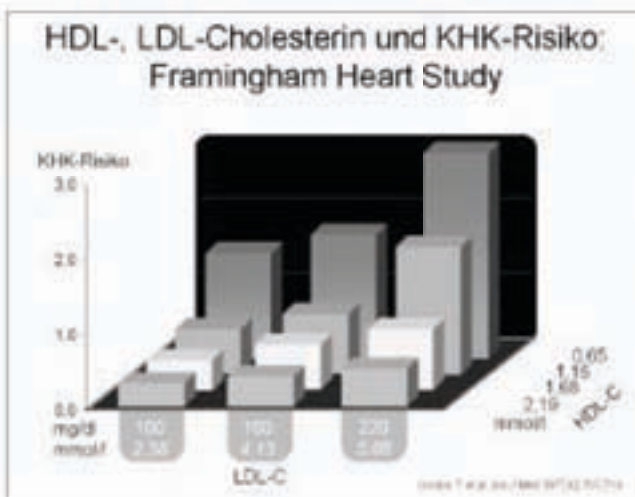
Prostacyclin-Stimulation  
 Verminderte Plättchenaggregation  
 Inhibition der Endothelzell-Apoptose  
 Blockade der LDL-Oxidation

**Spezielle Eigenschaften von Apo A1 (z.B. Apo A1 Milano)**

Aktueller Review und Metaanalyse prospektiver Studien:

**Briel et al.**  
 Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis  
 BMJ 2009; 338; b92 (Feb 16)

**108 RCTs:**  
 Statins 62; Fibrates 9; Niacin 6;  
 Glitazones 2 ; et al.  
**299 310 participants in total**



**Briel et al.**

**Conclusion:**

Available data suggest, when adjusted for changes in LDL, that simply increasing HDL does not reduce the risk of CHD events, CHD death, or total death.

The results support reduction in LDL as the primary goal for lipid modifying interventions.

**Zielwerte der Österr. Atherososegesellschaft 2006**

Tabella 3  
Risikodefinition

Risikokategorie	LDL-C-Zielwert	Nicht-HDL-C-Zielwert
sehr hohes Risiko Akutes koronares Syndrom Stabile KHK bei Diabetes Atheroskleroseprogression	<70mg/dl	<100mg/dl
hohes Risiko Stabile KHK ohne Diabetes myokardiale infarktähnliche Schmerzen Typ 2 Diabetes 10 Jahre Risiko >20%	<90mg/dl	<130mg/dl
mäßiges Risiko 1-2 Risikofaktoren LDL-Cholesterin <20%	<130mg/dl	<160mg/dl
geringes Risiko 0-1 Risikofaktoren LDL-Cholesterin <10%	<160mg/dl	<190mg/dl

medconvent 4.4.1. 2009 (2)

ÖDG-Leitlinien 2007: Diagnostik und Therapie bei DM Typ 2

Initiale Therapie (I):

In den meisten Fällen wird daher ein Statin zur initialen Therapie herangezogen werden. Die initiale Auswahl ist jedenfalls aber vom Lipidstatus abhängig.

Triglyzeride > 400 mg/dl nach erfolgreicher Lebensstilintervention  
Unabhängig vom LDL Niacin oder (gegebenenfalls und) Fibrat

**HDL <40/50 mg/dl, LDL <130 mg/dl, Triglyzeride >150 mg/dl:**  
Eine initiale Therapie mit Niacin oder einem Fibrat kann in der Primärprävention erwogen werden.

**Zielwerte der Österr. Atherosklerosegesellschaft 2006**

Tabella 4  
Lipid-Zielwerte bei Diabetes und Metabolischem Syndrom

- LDL-C bei Diabetes mit kardiovaskulären Komplikationen <70mg/dl
- LDL-C bei Diabetes ohne kardiovaskuläre Komplikationen <100mg/dl
- LDL-C bei Metabolischem Syndrom <130mg/dl bei Diabetes <100mg/dl\*
- LDL-C bei Metabolischem Syndrom und KHK <70mg/dl
- Gesamtcholesterin (TC) <160mg/dl
- HDL-C >40mg/dl (Männer), >50mg/dl (Frauen)

\* Je ausgeprägter Metabolisches Syndrom medconvent 4.4.1. 2009 (2)

HDL-Cholesterin: zukünftige Therapien ?

Beta-glucans

Apo-A1 mimetische Peptide

ACAT Inhibitoren

CETP – Inhibitor JTT-705

**Niacin (Nikotinsäure) + „Flush-Inhibitor“**  
**In Kombination mit Statin (Lova-/Simvastatin)**

ÖDG-Leitlinien 2007: Diagnostik und Therapie bei DM Typ 2

Therapieziele unter medikamentösen Therapie:

Das primäre Ziel der Therapie ist das LDL-Cholesterin.

Bleiben die Triglyzeride nach Einleitung einer Statintherapie >200 mg/dl, wird das **Nicht-HDL-Cholesterin** (= Gesamtcholesterin minus HDL-Chol.) zum primären Ziel.

Anzustreben ist ein Nicht-HDL-Cholesterin <130 mg/dl.

Danach werden HDL-Cholesterin zum sekundären und Triglyzeride zum tertiären Ziel.

# Hypertriglyceridämie und komplexe Dyslipidämie

Hermann Toplak

## Hintergrund

Fehl- bzw. Überernährung mit vermehrtem Konsum gesättigter Fette und rasch resorbierbarer Kohlenhydrate führt bei entsprechender genetischer Prädisposition zu einer bauchbetonten, s.g. viszeralen Fettakkumulation. Diese ist auf Grund eines erhöhten Fettsäure-Turnovers und der veränderten Sekretion von Adipozytokinen (z.B. Adiponectin) mit Insulinresistenz und konsekutiver Hyperinsulinämie verbunden. Die anatomische Lage des viszeralen Fettgewebes führt außerdem über den Einstrom freier Fettsäuren aus dem Pfortadergebiet zur Triglyzeriddeposition in der Leber (Steatose) und zur Hyper-/Dyslipidämie. Bei entsprechender Disposition kann die Hyperinsulinämie nicht aufrechterhalten werden, sodass sich ein Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt. Das Ausmaß der viszeralen Fettakkumulation lässt sich am einfachsten anhand des Bauchumfangs abschätzen. Für Männer gilt ein BU von >102 cm, bei Frauen >88 cm als diagnostisch. Für die kaukasische Bevölkerung sollte dann der diagnostische Schwellenwert bei Männern 94 cm, bei Frauen 80 cm betragen. Der Hintergrund ist, dass die Fettakkumulation bei den niedrigeren Grenzwerten beginnt, aber erst bei größerer Ansammlung eigenen Krankheitswert bekommt.

## Konsequenzen

Die Therapie der Dyslipidaemien und komplexen Hyperlipidaemien ist eine gewisse Crux. Besteht Übergewicht mit viszeraler Fettansammlung, so ist die Verminderung des Fettes im Körper erstes Therapieziel. Verminderung der Gesamtkalorien und der „Delikatessen“ Zucker und Fett sowie ausreichende Bewegung liefern die Basis.

Medikamentös kommen nach wie vor Fibrate und Nikotinsäure in Frage, Omega 3 Fettsäuren (natürlich als Ersatz und nicht Zulage zu anderen Fetten) werden oft versucht, brauchen aber hohe Dosierungen, die in der Praxis langfristig meist nicht erreicht werden (3-4 g).

Fibrate erhalten derzeit einen gewissen Revival, da die zusätzliche Therapie mit Fenofibrat in der sogenannten FIELD-Studie beim Typ II Diabetiker in Kombination mit Statinen, insbesondere beim Dyslipidaemiker, mikrovaskuläre Endpunkte vermindern konnte. Die Therapie war auch in der Kombination besser verträglich als bisher dargestellt und ist unter strenger Indikationsstellung und Kontrolle daher möglich.

Die Nikotinsäure wäre ebenso eine gute Option und darüber hinaus besser als Fibrate mit Statinen kombinierbar, wird aber in der derzeitigen Form von bis zu 50% der Patienten nicht vertragen. Deswegen befindet sich mit Nikotinsäure und einem Flush-Hemmer eine Neu-Entwicklung auf dem Weg, die in Zukunft eine gute Ergänzung unseres Therapiespektrums darstellen könnte.

## Umsetzung der Guidelines in die Praxis

Elmar Wiesinger

Bezüglich der Behandlung von Patienten mit bereits bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen hält sich das Herz-Kreislaufzentrum Gr. Gerungs in erster Linie an die von der Arbeitsgruppe für Kardiologische Rehabilitation und Sekundärprävention herausgegebenen Guidelines, die im Anhang angeführt werden. Bei unserem Patientengut, das im hohen Prozentsatz im Rahmen eines so genannten rechtlich verbindlichen Anschlussheilverfahrens aufgenommen wird, ist vor allem bezüglich der Altersstruktur zu bemerken, dass immer mehr jüngere Patienten in der Altersgruppe zwischen 30 und 40 und sehr alte Patienten in der Altersgruppe über 80 unser Rehab-Zentrum konfrontieren. Die mit Abstand häufigste Diagnose ist die koronare Herzkrankung mit 88% der zugewiesenen Patienten. 38% davon kamen direkt im Anschluss an ein akutes Koronarsyndrom in unser Zentrum. Gut 1/3 ist frisch bypassoperiert, lediglich knapp über 10% leiden an chronischer koronarer Herzerkrankung und haben vor längerer Zeit ein Akutereignis oder eine Operation bzw. Intervention durchgemacht.

Bezüglich des Rauchverhaltens wird natürlich auf Nichtrauchen Wert gelegt, wobei hier aufgrund des Krankenanstaltengesetzes und der Vorgaben der Versicherung unklare Vorgaben herrschen.

Ein wesentlicher Aspekt in der Kardiologischen Rehabilitation und dies ist zunehmend ist die Multimorbidität, so wiesen 74% aller Patienten mehr als 3 chronische Erkrankungen und 37% mehr als 5 chronische Krankheiten in den letzten Jahren auf.

Im Bereich Hypertonie ist es natürlich sinnvoll Zielvorgaben zu entwickeln, wobei jedoch auffällt, dass in 67% der Patienten Messfehler vorliegen. In einer hauseigenen Beobachtung konnte z.B. in der besonders risikoreichen Gruppe der Typ II-Diabetiker nur in einem Fünftel der Patienten das geforderte Blutdruckziel von unter 120 systolisch erreicht werden. Im Bereich Lipidmanagement steht natürlich neben den vielfältigen medikamentösen Möglichkeiten Ernährungsoptimierung und Bewegungstherapie im Vordergrund. Bei den aufgenommenen Patienten erreichen lediglich 11% der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt das geforderte

Therapieziel von LDL unter 100mg/dl. Auch in der Hochrisikogruppe der Typ II-Diabetiker sind es lediglich 17% die das vorgegebene therapeutische Ziel LDL unter 100mg/dl erreichen, davon sehr wenige das Therapieziel LDL unter 70mg/dl. Diese Beobachtungen sind durchaus konform mit den Internationalen diesbezüglichen Publikationen.

Bezüglich der Problematik der erhöhten Leberenzyme wird immer mit der niedrigst möglichen Lipidsenkendosis begonnen und Leberwerte von GOT und GPT werden erhoben, in der weiteren Folge werden maximal das 3- bis 5fache vom Ausgangswert toleriert, wobei wöchentliche bis tägliche Labor- und tägliche klinische Kontrollen stattfinden. In jedem Fall eine mindestens 1xwöchige Laborkontrolle stattfindet.

Ebenso kommt es zum Durchforsten der vorbestehenden eventuellen interaktiven Pharmakotherapie. Zum sofortigen Absetzen zwingt uns manifeste Gelbsucht oder die Indikation zu Makrolid oder Lincosamid-Antibiotikern, ebenso wird abgesetzt wenn eine schwere Infektion oder Anämie vorliegt.

Bezüglich der Muskelenzyme und Lipidsenker legen wir besonderen Wert auf die vorbestehende Anamnese, auch hier wird wieder mit der niedrigst möglichen Lipidsenkendosierung begonnen, 1x wöchentlich eine Laborkontrolle durchgeführt und klinisch ebenfalls 1x/Woche kontrolliert. Eventuelle Muskelenzym erhöhungen, die bis zu 900 CK gehen können, werden mitkalkuliert. Ein sofortiges Absetzen findet statt, wenn eine 3- bis 5fache Erhöhung des Ausgangswertes auffällt, wenn Muskelschmerzen ohne Laborerhöhungen auftreten, wird lediglich ein Auslassversuch durchgeführt. Ebenso wird sofort abgesetzt wenn die Indikation zu Makrolid- oder Lincosamid-Antibiotikern, eine hochgradige Anämie oder Infektion auftreten.

Das die Problematik bei Nebenwirkungen insgesamt relativ gering ist beweist die Statistik der Lipidverschreibung aus dem Jahr 2008. Bedauerlich ist, dass es sehr wohl möglich ist in häufiger Anwendung so genannte Durchblutungsförderer einzusetzen und deutlich geringer bei dem Hochrisikopatientengut Lipidsenker entsprechend



den wissenschaftlich belegten Vorgaben zu verwenden.

Bezüglich Ernährung legen wir Wert auf Umsetzung von mediterraner Kostform.

Bewegungstherapeutisch ist das Ziel mehr als 2200 Kcal./Woche mit körperlicher Aktivität zu verbrennen. Es sollte zu einer Steigerung von Muskelkraft und Muskelmasse kommen, ergometrisch wäre natürlich ein Erreichen des Sollwertes von über 100% wünschenswert. Eigene Daten belegen das bezüglich des Bewegungsverhaltens, insbesondere in der Altersgruppe über 70 Jahre herrscht ein ausgesprochenes Defizit auch im bereits mehrfach intervenierten Patienten.

Bezüglich der Medikation wird neben der Orientierung an der evidence based medicine natürlich wenn möglich problematische oder Bedarfsmedikation unter dem Aspekt der Complianceoptimierung vermittelt. So konnte z.B. bewiesen werden, dass nur 43% aller herzinsuffizienten Patienten mit ACE-Hemmer behandelt werden und 95% das Rehab-

Zentrum mit einer derartigen Medikation verlassen. Gleichzeitig kam es bei diesem Patienten auch zu einer deutlichen Reduktion der Gesamttablettenanzahl.

Befragt man nun die Patienten im Anschluss an eine Information, welcher Maßnahme sie den größten Stellenwert geben, so stellt ganz klar die durchgeführte Intervention an vorderster Front. Bezüglich Lebensstil und Bewegungstherapie ist die Situation erschreckend. Ein geringer Prozentsatz um 10% weiß bezüglich Blutdruck und Cholesterin Bescheid.

In einer Befragung von 112% Patienten wussten 14 über Trainingsherzfrequenz, 7 über Linksventrikel-funktion, 83 über einen neuerlichen Angiographie-termin, 67 über das LDL-Cholesterin und 87 über den Blutdruckwert Bescheid. In Summe lässt sich sagen, dass die Umsetzung der Guidelines natürlich zu favorisieren ist, es jedoch insbesondere unter dem Aspekt der durch die modernen Maßnahmen schnellen Symptombesserung es äußerst schwierig ist hier stringent zu handeln.

# Statine – Zählt nur die LDL Reduktion?

Christoph Wolf

Beitrag nicht rechtzeitig eingelangt

# Ezetimibe – Gleiche klinische Wirkung wie Statine?

Otto Traindl

Beitrag nicht rechtzeitig eingelangt