

Über die Grenzen der LDL-Cholesterin-Therapie hinaus

Fibrate beim metabolischen Syndrom erfolgreich

DIJON – Mit einer Statintherapie zur Senkung des LDL-Cholesterins gelingt es nicht optimal, das koronare Risiko bei Personen mit metabolischem Syndrom zu reduzieren. Fibrate korrigieren das charakteristische Dyslipidämie-Muster umfassend, reduzieren das koronare Risiko und hemmen die Progression der koronaren Herzkrankheit.

Die Statintherapie senkt den LDL-Cholesterinspiegel und reduziert das koronare Risiko beträchtlich, um etwa 30%. Doch das Potenzial für zusätzliche Risikominderungen bleibt gross, insbesondere wenn bei Patienten ein metabolisches Syndrom vorhanden ist, mit oder ohne Typ-2-Diabetes. Zum Dyslipidämie-Profil bei metabolischem Syndrom gehören tiefe HDL-Cholesterin- und hohe Tri-

glyzeridwerte. Diese Lipidkonstellation weist auf ein deutlich erhöhtes koronares Risiko hin, erläuterte Dr. Jean-Pierre Després, Quebec Heart Institute, Quebec, Kanada, am XIIIth International Workshop in Cardiovascular Disease.

Das Risiko, das von erniedrigten HDL-Cholesterinwerten ausgeht, kann durch Statine nicht normalisiert werden. So war beispielsweise in der Heart Protection Study das



Dr. Jean-Pierre Després

verbleibende koronare Risiko von Patienten mit Diabetes, die während fünf Jahren mit Simvastatin behandelt wurden, aber tiefe HDL-Werte aufwiesen, sogar grösser als bei Patienten der Placebogruppe mit normalen HDL-Werten¹. Um eine optimale Reduktion des koronaren Risikos bei Personen mit metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes zu erreichen, braucht es offenbar mehr als nur die Senkung des LDL-Cholesterins.

Einfaches Screening: Triglyzeride und Taillenumfang

„Als treibende Kraft hinter der aktuellen Epidemie von metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes mit erhöhtem koronarem Risiko muss das gefährliche Fett im Innern des Abdomens angeschuldigt werden“, betonte der Referent. Eine einfache Methode zur Erkennung von Personen, die wahrscheinlich ein metabolisches Syndrom aufweisen, besteht darin, den Taillenumfang zu messen (zur Abschätzung von viszeraler Adipositas) und den Nüchtern-Plasmatriglyzeridwert zu bestimmen. Mehr als 80% der Männer mit einem Taillenumfang von min-

destens 90 cm und zugleich einem Triglyzeridwert von mindestens 2,0 mmol/l weisen das metabolische Syndrom auf. Bei dieser kanadischen Screeningmethode ist der Grenzwert des Taillenumfangs niedriger, der Triglyzerid-Grenzwert dagegen höher gewählt als bei den amerikanischen Kriterien des National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III)².

Gewichtsabnahme durch Ernährungsumstellung und vermehrte körperliche Aktivität stellen den ersten Schritt zur Normalisierung des viszeralen Fettdepots und des gestörten Lipidprofils dar. Wenn diese Massnahmen nicht ausreichen, ist es zweckmässig, ein Fibrat zur Korrektur der atherogenen Dyslipidämie bei metabolischem Syndrom einzusetzen. Die Ansammlung von viszeralem Fettgewebe im Bauch bewirkt durch Sekretion von Zytokinen auch einen chronischen Entzündungszustand mit erhöhtem CRP-Spiegel. Fibrate reduzieren dagegen das erhöhte CRP, betonte der Referent.

Besondere Vorteile von Fenofibrat

Alle Fibrate senken den Plasmaspiegel der Triglyzeride und erhöhen den HDL-Cholesterinspiegel. Der Einfluss auf das LDL-Cholesterin ist variabel. Grosse direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Fibraten wurden nicht durchgeführt, berichtete Professor Dr. George Steiner, Toronto General Hospital,

30 Jahre Fenofibrat

Das bewährte Fenofibrat (Lipanthyl®) steht bereits seit 30 Jahren zur Verfügung. Der Wirkmechanismus der Fibrate konnte inzwischen geklärt werden. Fibrate aktivieren den Kernrezeptor PPAR (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor) und modulieren dadurch die Transkription mehrerer Gene.

Toronto, Kanada. In Behandlungsstudien wurden mit verschiedenen Fibraten ähnlich günstige Wirkungen erzielt. In Angiographiestudien konnte die Progression der koronaren Herzkrankheit gehemmt und in mehreren klinischen Studien konnten koronare Ereignisse reduziert werden.



Professor Dr. George Steiner

Bezüglich ihres Sicherheitsprofils bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Fibraten, sagte Prof. Steiner. Manchmal benötigen Patienten zur kombinierten Lipidsenkung zusätzlich zum Fibrat noch ein Statin. Das erhöhte Myopathierisiko bei der Kombinationstherapie betrifft hauptsächlich das Fibrat Gemfibrozil, das sich deshalb nicht zur Kombinationstherapie eignet. „Fenofibrat kann dagegen mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden“, sagte der Experte. In Kombination mit Cerivastatin kamen Rhabdomyolysen mit Fenofibrat 33-mal seltener vor als mit Gemfibrozil³. In Kombination mit anderen Statinen sind Rhabdomyolysen insgesamt viel seltener, wobei das Risiko mit Fenofibrat 15-mal geringer ist als mit Gemfibrozil³. Gemfibrozil hemmt die Glukuronidierung und Elimination von Statinen, so dass deren Plasmakonzentration und Myotoxizität zunimmt. Bei Fenofibrat fehlen diese Effekte³.

Referenzen:

- Heart Protection Study Collaborative Group, Lancet 2003; 361: 2005–2016
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143–3421
- P. Jones et al., Am J Cardiol 2005; 95: 120–122 nach (NCEP-ATP III)

Fibrate korrigieren die atherogene Lipidstörung umfassend

Merkmale des typischen Dyslipidämie-Musters beim metabolischen Syndrom und bei Typ-2-Diabetes sind:

- Hypertriglyzeridämie. Fibrate senken den erhöhten Triglyzeridspiegel stark.
- Erniedrigter Spiegel des antiatherogenen HDL-Cholesterins. Die günstige therapeutische Beeinflussung des HDL-Wertes ist schwieriger zu erreichen als bei anderen Lipidwerten. Neben Ernährungsumstellung und körperlicher Bewegung spielen Fibrate eine wichtige Rolle.
- Kleine, dichtere, stärker atherogene LDL-Cholesterin-Partikel (small dense LDL). Sind leicht oxydierbar und dringen leicht durch das Endothel in die Gefässwand ein. Fibrate verbessern die gestörte Grösse und Dichte von LDL.
- LDL-Cholesterin normal oder leicht erhöht.

Dieses typische Dyslipidämie-Muster entsteht durch Insulinresistenz der Fettgewebszellen, wobei vermehrt freie Fettsäuren in die Leber gelangen.

(nach Prof. Dr. Alberto Zambon, Universität Padua, Italien)

Grosse FIELD-Studie demnächst abgeschlossen

Nutzen der Fibrattherapie bei Diabetikern

DIJON – Im November dieses Jahres ist es soweit: Die Ergebnisse der FIELD-Studie, einer grossen Fenofibrat-Interventionsstudie, werden bekannt gegeben. Die Studie prüft bei 9 795 Frauen und Männern mit Typ-2-Diabetes, wie wirksam Fenofibrat in der Primär- und Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes und anderer vaskulärer Ereignisse ist. Einen Einblick in die Studie gab Professor Dr. Marja-Riitta Taskinen, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finnland.

In der randomisierten, placebo-kontrollierten FIELD-Doppelblindstudie (Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes) erhalten Frauen (37%) und Männer (63%) mit Typ-2-Diabetes, davon 72% mit metabolischem Syndrom, während durchschnittlich fünf Jahren entweder täglich eine Kapsel mikronisiertes Fenofibrat (200 mg) oder ein Placebo*. Es handelt sich



Professor Dr. Marja-Riitta Taskinen

um typische Typ-2-Diabetiker wie sie in der Praxis häufig anzutreffen sind. Sie sind 50- bis 75-jährig und

weisen keine eindeutige Indikation für eine lipidsenkende Behandlung auf (Totalcholesterin zwischen 3,0 und 6,5 mmol/l, zudem entweder ein Totalcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient > 4,0 oder ein Triglyzeridwert > 1,0 mmol/l).

Vor Beginn der Studie hatten 76% der beteiligten Personen keine Kreislaufkrankheit, 5% hatten bereits einen Myokardinfarkt durchgemacht, 19% hatten andere kardiovaskuläre Krankheiten. 57% gaben in der Anamnese eine Hypertonie an. Zu Beginn der Studie betrug der Taillenumfang bei Männern im Mittel 105 cm, bei Frauen 101 cm. Die mittleren Lipidwerte betragen bei Studienbeginn: Totalcholesterin 5,0 mmol/l,

HDL-Cholesterin 1,06 mmol/l, LDL-Cholesterin 3,1 mmol/l, Triglyzeride 1,7 mmol/l. Vor der Randomisierung durchliefen alle Patienten nach einer vierwöchigen reinen Diätperiode und einer sechswöchigen Placebophase eine sechswöchige Fenofibratperiode, in der das Totalcholesterin um 10,4%, das LDL-Cholesterin um 9,8%, die Triglyzeride um 25,2% sanken und das HDL-Cholesterin um 6,5% zunahm. Sobald mehr als 500 koronare Todesfälle und nicht tödliche Herzinfarkte aufgetreten sind, wird die Studie abgeschlossen, voraussichtlich Ende April.

Referenz:

*The FIELD Study Investigators. Cardiovascular Diabetology 2004 (www.cardiab.com/content/3/1/9)

Kurzfachinformation Lipanthyl®:

Z: Fenofibrat; Kapseln, mikronisiert: 200M (30*, 100*), 267M (30, 90); nicht-mikronisiert: 100 mg (100*) I: Erwachsene: Hypercholesterinämien (Typ IIa), endogene reine (Typ IV), kombinierte (Typ IIb und III) Hypertriglyzeridämien D: Empfohlene Dosierung: 1 Kapsel 200M täglich; kann nach oben (267M 1x/d) oder nach unten (100 mg nicht-mikronisiert 2x/d) angepasst werden. KI: Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Hypersensibilität gegenüber einem der Inhaltsstoffe, Erkrankungen der Gallenblase, bekannte Photoallergie oder phototoxische Reaktion während einer Therapie mit Fibraten oder Ketoprofen. Bei Kindern sind Lipanthyl 200M / 267M Kapseln kontraindiziert. VM: meist vorübergehende Erhöhung der Transaminasen. Behandlung absetzen bei ASAT u. ALAT Werten mehr als das 3fache des oberen Normalbereichs oder 1000U. Auf die gleichzeitige Verschreibung von Fenofibrat und hepatotoxischen Substanzen, (z.B. Perhexilimaleat, MAO Hemmer) sollte verzichtet werden. Bei Muskeltoxizität, Rhabdomyolyse Behandlung absetzen. Mögliche Cholelithiasis, Pankreatitis. IA: orale Antikoagulantien: verstärkte Wirkung oraler Antikoagulantien u. Erhöhung der Blutungsgefahr; Cyclosporin: reversible eingeschränkte Nierenfunktion; Hepatotoxische Substanzen u. MAO-Hemmer: bei Erhöhung der Transaminase-Werte siehe unter VM; Orale Antidiabetika UAW: leichte Erniedrigung von Hämoglobin u. Leukozyten, Verdauungsstörungen, Magen-Darm Beschwerden, mässig erhöhte Serumtransaminasen, Hepatitis, Reaktionen wie Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Lichtempfindlichkeit, Muskeltoxizität, Impotenz, Alopezie, leichte Erhöhung von Serumkreatinin u. Harnstoff. interstitielle Pneumopathie, Rhabdomyolyse. Liste B; Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage oder der beigelegten Fachinformation. *kassenzulässig

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Globopharm AG
Redaktion: Alfred Lienhard, Winfried Powollik
Layout: Vivien Heinz
Produktion: Lilli Stachniss

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.