Lipide in Klinik und Praxis

Prevention Summit 2018

Thomas F. Lüscher



Abbildung 1: Der Prevention Summit 2018 in Zürich.

Vorbeugen ist besser als Heilen

Vorbeugen ist besser als Heilen – dies gilt heute mehr denn je, seit die Möglichkeiten der primären und sekundären Prävention sich unglaublich erweitert haben. Weiterhin stehen die klassischen Risikofaktoren wie Altern, Bewegung, Rauchen, Lipide, Blutdruck und Diabetes im Vordergrund; die Möglichkeiten, diese Risikofaktoren zu mindern, haben sich allerdings dank neuer therapeutischer Möglichkeiten enorm erweitert. Dazu kommen noch neue Medikamente zur Thrombozytenhemmung und Blutverdünnung, um Herzinfarkte, die ja zwingend mit einer Gerinnselbildung assoziiert sind, weiter zu vermeiden. Der *Prevention Summit 2018*, der von rund 160 Teilnehmern aus der gesamten Deutschschweiz im Careum Campus in Zürich besucht wurde, hat sich mit diesen neuesten Entwicklungen befasst (Abb. 1–4).

Die Hyperlipidämie des Menschen

Thomas F. Lüscher wies in seinem einleitenden Referat darauf hin, dass wir im Grunde alle eine Hyperlipidämie aufweisen. In der Tat ist der Mensch das einzige Lebewesen in der Evolution, das derart hohe Cholesterinwerte und insbesondere LDL-Cholesterinwerte aufweist. So liegen in der Schweiz die LDL-Cholesterinwerte median um 3,0 mmol/L, während andere Säuger wie Mäuse, Ratten und Kaninchen LDL-Werte von unter 0,5 mmol/L aufweisen. Selbst Primaten wie die Schimpansen haben massiv tiefere LDL-Cholesterinwerte als der Mensch. Entsprechend ist die Arteriosklerose, die wesentlich durch LDL-Cholesterin verursacht wird, eine typisch menschliche Erkrankung. Selbst Individuen, die vor 5000 Jahren gelebt haben, wiesen bereits schwere arteriosklerotische Veränderungen in ihren Herzkranz- und Halsgefässen auf, sofern sie ein bestimmtes Alter erreichten. Mumien, die im Computertomogramm untersucht wurden, zeigen bereits schwerste Veränderungen im Ramus interventricularis anterior, der rechten Koronararterie und auch in den Halsgefässen sowie vor allem der Aorta. Somit scheint die Hypercholesterinämie eine genetisch vererbte, in der Evolution durch eine Mutation erworbene Eigenschaft des Menschen zu sein, die weitgehend die Häufigkeit von Herzinfarkten und Hirnschlag erklärt.

Kulturelle Unterschiede

Trotz der überwiegend genetischen Determination der LDL-Cholesterinwerte gibt es innerhalb verschiedener Ethnien und Kulturen Unterschiede. So weisen Nordländer und Amerikaner deutlich höhere LDL-Cholesterinwerte auf als Japaner. Dabei könnte neben genetischen Unterschieden auch die Diät, vor allem der Fischkonsum der Japaner eine wichtige Rolle spielen. Interessant sind auch die LDL-Cholesterinwerte bei Völkern, die weiterhin als Jäger und Sammler leben, wie beispielsweise die Tsimane-Indianer. So liegen die LDL-Cholesterinwerte in dieser Population bei 2,2 mmol/L. Weiter zeigen computertomografischen Studien, dass diese Stämme auch im höheren Alter kaum Verkalkungen der Koronargefässe aufweisen. Ebenfalls weisen die Masai, ein Volk, das vor allem in ländlichen Gebieten in Tansania und Kenia lebt, deutlich tiefere LDL-Cholesterinwerte auf als Individuen, die in urbanen Umgebungen leben.

Somit ist die Diskussion über sogenannte normale Cholesterinwerte neu entfacht, und wahrscheinlich – und dies zeigen vor allem die neuesten PCSK9-Trials sowie die *Mendelian Randomization Studies* – sind LDL-Cholesterinwerte von 0,5 mmol/L vielleicht sogar mit einer praktisch fehlenden Inzidenz und Prävalenz der Atherosklerose und ihrer Komplikationen wie Herzinfarkt und Hirnschlag assoziiert. Entsprechend werden die neuen *ESC Prevention Guidelines*, die im Moment unter der Leitung von Professor François Mach aus Genf entwickelt werden, dieses Thema neu aufgreifen.



Abbildung 2: 160 interessierte Besucher füllten das Careum Auditorium am Prevention Summit.



Abbildung 3: Anregende Unterhaltung in der Kaffeepause.



Abbildung 4: Besuch der Ausstellung.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Familiäre Hypercholesterinämie

David Nanchen aus Lausanne wies darauf hin, dass die familiäre Hypercholesterinämie, die besonders mit hohen LDL-Cholesterinwerten assoziiert ist, häufiger ist als bisher angenommen. Vor allem bei familiärer Belastung von Individuen, die sich einem Check-Up unterziehen, oder Patienten, die ein Ereignis durchgemacht haben, muss bewusst danach gesucht werden, mittels entsprechender Lipidprofilmessungen und auch Bestimmung von Lipoprotein(a).

Die ESC-Guidelines

Heinz Drexel aus Feldkirch wies auf den Einsatz der Statine und Ezetimibe entsprechend den ESC-Guidelines hin und zeigte uns erneut, dass die relative Risikoreduktion in jedem Bereich des LDL-Cholesterins vergleichbar ist, während die absolute Risikoreduktion natürlich bei hohem Risiko ausgeprägter ausfällt als bei niedrigem Risiko. Ebenfalls spielt die Behandlungsdauer, das sogenannte «Life Time Risk», eine wichtige Rolle.

Wie die Lipide richtig gemessen werden, wurde von Walter F. Riesen aus St. Gallen genauer dargestellt. Er wies insbesondere darauf hin, dass das LDL-Cholesterin praktisch nicht durch den aktuellen Ernährungszustand beeinflusst wird und dass Nüchternwerte und Werte nach dem Essen praktisch gleiche Ergebnisse zeigen.

Koronare Plaques

Lorenz Räber aus Bern zeigte dann interessante Untersuchungen mit intravaskulärem Ultraschall am Patienten mit koronarer Herzkrankheit und wies daraufhin, dass koronare Arterien sich anfänglich ausweiten, um für die wachsenden atherosklerotischen Plaques Platz zu schaffen (sogenanntes positives Remodelling oder Glagov-Effekt), und dass Statine wie beispielsweise Rosuvastatin, das in seinen Studien verwendet wurde, Plaques stabilisiert und gegebenenfalls auch schrumpfen lässt.

Proproteinkonvertase Subtilisin/ Kexin Typ 9 (PCSK9)

Die wirklich neuen Therapieformen wie die PCSK9-Inhibitoren wurden von François Mach aus Genf diskutiert. Mit diesen Medikamenten können heute eindrückliche Senkungen des LDL-Cholesterins auf Werte von 0,5 mmol/L oder darunter erreicht werden. Interessanterweise treten dabei kaum Nebenwirkungen auf, da es sich um sehr spezifische Antikörper handelt, welche nur mit dem Eiweiss PCSK9 interferieren. Insbesondere ist von Bedeutung, dass das Nebenwirkungsprofil der Statine mit diesen neuen Medikamenten nicht auftritt und dass auch neurokognitive Veränderungen, die zunächst befürchtet wurden, auch bei sehr tiefen LDL-Cholesterinwerten nicht auftreten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Nervensystem eigenständig Cholesterin synthetisiert und diese grossen Eiweissantikörper die Blut-Hirnschranke nicht passieren können. Die *Fourier-* und *Odyssey Outcomes* Trials zeigten eindrücklich, dass eine weitergehende LDL Reduktion zusätzlich zu Statinen und gegebenenfalls Ezetimibe den kombinierten Endpunkt von Herzinfarkt, Hirnschlag und Tod weiter reduziert, und dies innerhalb von wenigen Jahren. Entsprechend ist auch aufgrund der Daten von *Mendelian Randomization Studies* mit genetischen PCSK9 Loss-of-function-Mutationen damit zu rechnen, dass innerhalb von Jahrzehnten die präventive Wirkung von sehr tiefen LDL-Cholesterinwerten noch viel deutlicher ausfallen wird als in diesen kurzfristigen Studien.

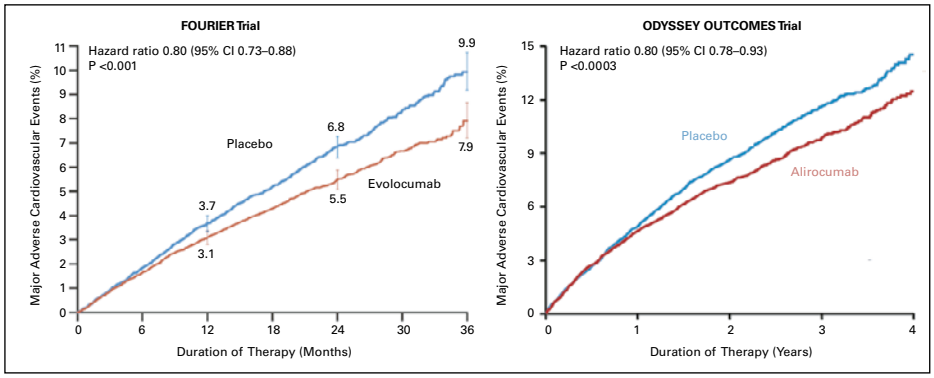


Abbildung 5: Hauptergebnisse der FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES trials (modifiziert aus Fourier Studie NEJM 2017;376:1713–1722 und American College of Cardiology 9.3.2018; aus: CARDIX® – Manual der Kardiovaskulären Medizin, Zurich Heart House, Eigenverlag 2018)

Die Haltung des Bundesamtes für Gesundheit

Christian Müller aus Basel wies dann darauf hin, dass im Moment in der Schweiz durch das Bundesamt für Gesundheit zwei PCSK9-Inhibitoren bewilligt werden, nämlich Evolocumab (Repatha®) und Alirocumab (Praluent®). Beide senken bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko die kardiovaskulären Ereignisse stärker als ein Statin alleine.

Die Daten mit Evolocumab der Fourier-Studie [1] (Abb. 5) sowie der Ebbinghaus-Substudie [2] bestätigen bei 27564 Patienten nach akutem Koronarsyndrom das gute Sicherheitsprofil von Evolocumab auch bei sehr tiefen LDL-Werten (0,8 mmol/l). Evolocumab (140 mg s.c. alle 2 Wochen oder 420 mg s.c. monatlich) senkte über 2,2 Jahre CV Tod, Infarkt, Hirnschlag und instabile Angina oder Revaskularisationen um 15% und kardiovaskulären Tod, Infarkt, Hirnschlag alleine um 20%, liess aber die Mortalität unbeeinflusst.

Die ODYSSEY Outcomes Studie [3] untersuchte die Wirkung von Alirocumab (75 oder 150 mg alle 2 Wochen) an 18924 Patienten 1–12 Monate nach einem akuten koronaren Syndrom zusätzlich zur höchsten tolerierten Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin. Alirocumab senkte über 4 Jahre kardiovaskulären Tod, Infarkt, Hirnschlag und instabile Angina um 15% und die Gesamtmortalität ebenfalls um 15% (Abb. 5).

Aufgrund der hohen Kosten der PCSK9-Hemmer hat das Bundesamt für Gesundheit ihre Verwendung beschränkt, und zwar:

- auf Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie mit einem LDL-Cholesterin >5 mmol/l bzw. >4,5 mmol/l, bei solchen mit Diabetes, erhöhtem Lipoprotein(a) von >50 mg/dl, einer schweren Hypertonie und/ oder einer Familienanamnese eines frühzeitigen kardiovaskulären Ereignisses (Männer <55 und Frauen <60 Jahren);
- in der Sekundärprävention und einem LDL-Cholesterin >3,5 mmol/l trotz Statinen oder >2,6 mmol/l und wiederholten Ereignissen und/oder Interventionen innerhalb von 5 Jahren;
- auf Patienten mit ausgeprägter Statinunverträglichkeit (3 verschiedene Statine) und bei Hochrisikopatienten, welche die Zielwerte mit einem hochdosierten Statin und Ezetimibe nicht erreichen.

Neue Therapien und weitere Risikofaktoren

Einen vielversprechenden Ausblick auf zukünftige Lipidsenker zeigte Ulf Landmesser aus Berlin mit neuen Therapiekonzepten, wie der RNA-Interferenz oder Antisense-Therapie, und den PCSK9-Synthesehemmern.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Dass auch neben der koronaren Herzkrankheit und dem Hirnschlag die periphere arterielle Verschlusskrankheit eine wichtige Komplikation der Atherosklerose darstellt wurde von Augusto Gallino aus Bellinzona dargestellt.

Diabetes-Update

Markus Laimer aus Bern schliesslich wies auf die neuen Möglichkeiten der Prävention des Diabetes hin, welche vor allem auch bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eine wichtige Rolle spielt. In der Prävention des Diabetes konnte er über einen wirklichen Durchbruch berichten, nämlich die Wirkung neuer Antidiabetika, so insbesondere Natrium-Glukose-Transport Inhibitoren wie Empagliflocin oder Dapagliflocin und andere Moleküle mehr. Erstmals konnte in grossen Trials mit diesen Medikamenten gezeigt werden, dass eine Senkung der Blutglukosewerte mit einer Verminderung der Gesamtmortalität einhergeht. Besonders interessant ist auch die Wirkung dieser Medikamente auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, was nun in verschiedenen Trials weiterverfolgt wird.

Antikoagulation als Prävention

In einem Workshop und Vortrag wurde die Antikoagulation zur Prävention von Hirnschlag von Michael Kühne aus Basel und Andreas Luft aus Zürich vorgestellt. Die Pros und Cons der einzelnen NOACs sowie die Diagnose und Klassifikation eines embolischen Hirnschlages wurden ausführlich besprochen.

Duale Antiplättchentherapie (DAPT)

Zum Abschluss sprach Stephan Windecker aus Bern zum Thema Ischämie-Prävention nach ACS: DAPT für wen und wie lange? Bei erneuten Ereignissen nach Herzinfarkt spielen die Thrombozyten eine wesentliche Rolle, sie verhindern die koronare Thrombusbildung und daher den Infarkt weitgehend. Allerdings ist eine doppelte Thrombozytenhemmung mit Aspirin und einem P_2Y_{12}-Hemmer wie Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Aufgrund des 2017 *ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy* [4] gilt es hier, das Ischämie- und Blutungsrisiko des Patienten und den verwendeten Stent zu berücksichtigen, um eine personalisiert Sekundärprävention zu ermöglichen.

Photo credits
Jan Lipton

Referenzen

1 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes pin atients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713–22.
2 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med. 2017;377(7):633–43.
3 Evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab – ODYSSEY OUTCOMES. Presented by Dr. Philippe Steg at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2018), Orlando, FL, March 10, 2018. Internet: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes
4 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39(3):213–60.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html