

Cardiology Update 2017, Davos:

Cardiology
Update | 17

Lipidmanagement und Diabetes – neue Erkenntnisse

Anlässlich des 22. Cardiology Update Course 2017 äusserten sich namhafte Experten zu wichtigen Themen in der Lipidforschung und dem Diabetes. In der vorliegenden Berichterstattung wird nur auf neue Aspekte in der Lipidforschung eingegangen.

ESC/EAS-Guidelines zur Diagnose und Behandlung von Dyslipidämien: Was ist neu?

Das gesamte Risiko umfasst nicht nur Lipide. Das SCORE-System, welches den ESC/EAS-Empfehlungen zugrunde liegt, berücksichtigt nur Todesfälle und Alter bis 65 Jahre. Es kann für jedes Land adaptiert werden, so Prof. Dr. med. Alberico Catapano, Milano, der Präsident der European Atherosclerosis Society (EAS). Die Behandlungsziele für LDL-Cholesterin richten sich nach dem kardiovaskulären Risiko des Probanden und dem diesem Risiko entsprechenden Zielwert für LDL-Cholesterin. Der Referent stellte das Konzept des Altersrisikos vor: Das kardiovaskuläre Risiko eines 40-jährigen Rauchers mit hohem Cholesterin ist dasselbe wie dasjenige eines 60-jährigen Mannes ohne Risikofaktoren. Die Feststellung bei einem 40-Jährigen, dass er bezüglich seines Herzkreislaufs einem 60-Jährigen entspricht, wird mehr beeindrucken als die Prozentzahlen für das Zehnjahresrisiko, so der Referent.

Neu sind die Empfehlungen bei der Lipidbehandlung von Frauen, älteren Personen, beim metabolischen Syndrom und bei schweren chronischen Nierenkrankheiten.

Management der Dyslipidämie bei Frauen

Eine Statinbehandlung in der Primärprävention ist bei Frauen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen. Statine sind in der Sekundärprävention bei Frauen mit den gleichen Indikationen und Zielwerten wie bei Männern empfohlen. Eine lipidsenkende Therapie sollte bei Planung einer Schwangerschaft, während der Schwanger-

schaft und während der Stillzeit nicht verordnet werden. Gallensäurebinder (die nicht absorbiert werden) können in Betracht gezogen werden.

Behandlung der Dyslipidämie bei älteren Erwachsenen

Die Behandlung mit Statinen ist bei älteren Erwachsenen mit vorhandener kardiovaskulärer Erkrankung in gleichem Masse empfohlen wie bei jüngeren Patienten (I/A). Da ältere Personen häufig Komorbiditäten aufweisen und eine veränderte Pharmakokinetik haben, sollte die Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten mit einer niedrigeren Dosierung begonnen und dann mit Vorsicht bis zur Erreichung des Zielwerts auftitriert werden; die Zielwerte sind dabei die gleichen wie bei jüngeren Personen (IIa/C). Statine sollten bei älteren Erwachsenen, die keine kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen in Betracht gezogen werden, besonders bei Vorhandensein einer Hypertonie, bei Rauchern, bei Diabetes und bei Hyperlipidämie (IIa/B).

Übersicht über die Dyslipidämie beim metabolischen Syndrom und bei Diabetes

Die Dyslipidämie beim metabolischen Syndrom stellt einen Cluster von Lipid- und Lipoproteinabnormalitäten, inklusive einer Erhöhung der Nüchtern- und der postprandialen Triglyceride, von Apo B, der «small dense LDL», einem tiefen HDL-Cholesterin und Apo A1 dar.

Non-HDL-Cholesterin und Apo B sind gute Surrogatmarker für triglyceridreiche Lipoproteine und Remnants und sind sekundäre Therapieziele. Non-HDL-Cholesterin < 3.4mmol/l oder Apo B < 100mg/dl sind bei Personen mit hohem Risiko wünschenswert bzw. < 2.6mmol/l und < 80mg/dl bei denjenigen mit sehr hohem Risiko. Ein erhöhter Bauchumfang und erhöhte Triglyceride scheinen eine einfache Möglichkeit zur Erfassung von Hochrisiko-Personen mit metabolischem Syndrom zu sein. Die atherogene Dyslipidämie (erhöhte Triglyceride, tiefes HDL-Cholesterin) ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.



Prof. A. Catapano

Lipidmanagement bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenkrankheit

Patienten mit chronischer Nierenkrankheit Stadium 3–5 werden als solche mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko angesehen (I/A). Die Anwendung von Statinen oder der Kombination Statin/Ezetimibe ist bei Patienten, die nicht dialyseabhängig sind, angezeigt (I/A). Bei Patienten mit dialysepflichtiger Nierenkrankheit und ohne atherosklerotische, kardiovaskuläre Erkrankung sollten Statine nicht initiiert werden (III/A). Bei Patienten, die zu Beginn der Dialyse bereits auf einem Statin, Ezetimibe oder einer Statin/Ezetimibe-Kombination sind, sollte die Therapie mit diesen Medikamenten fortgesetzt werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärer Krankheit (IIa/C). Bei erwachsenen Empfängern von Nierentransplantaten kann eine Statintherapie in Betracht gezogen werden (IIb/C).

Tipps zur Erhöhung der Therapieadhärenz

Prof. Catapano gab zudem die folgenden Empfehlungen bei Patienten unter Multimedikament-Therapien: Stimmen Sie eher einer Therapie für Ihren Patienten zu als diese zu diktieren und passen Sie diese dem Lebensstil und den Bedürfnissen des Patienten an. Sichern Sie die mündlichen Anweisungen mit schriftlichen Instruktionen ab. Vereinfachen Sie das Dosierungsschema und erwägen Sie eine «fixed dose combination pill», sofern diese verfügbar ist. Führen Sie regelmässig eine Überprüfung der Medikamente durch, um eine Polypharmazie zu vermeiden (oder suchen Sie Unterstützung beim Apotheker). Ermutigen Sie zum Selbstmonitoring und verwenden Sie Stichwörter und Technologien als Mahnung. Geben Sie Informationen über häufige Nebenwirkungen ab und diskutieren Sie die Vorgehensstrategien. Beziehen Sie den Partner oder Familienangehörige oder Pflegepersonen in die Behandlung des Patienten ein.

«To do»- oder «not to do»-Empfehlungen

- ▶ Behandlung der Dyslipidämie bei Autoimmunerkrankungen: Die universelle Verwendung von lipidsenkenden Medikamenten wird nicht empfohlen (III/C).
- ▶ Lipidsenker bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenkrankheit: Patienten mit Nierenkrankheit Stadium 3 – 5 müssen als mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko betrachtet werden (I/A). Statine und Statin/Ezetimibe-Kombinationen sind bei Patienten mit nicht dialysepflichtiger Nierenkrankheit indiziert (I/A). Bei Patienten mit dialysepflichtiger Nierenkrankheit und ohne atherosklerotische, kardiovaskuläre Erkrankung sind Statine nicht indiziert (III/A).
- ▶ Lipidsenkende Therapien bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (inklusive Erkrankung der Karotisarterie): Periphere arterielle Verschlusskrankheit ist ein Zustand mit sehr hohem Risiko und eine lipidsenkende Behandlung (meistens Statine) ist bei diesen Patienten empfohlen (I/A).
- ▶ Lipidsenkende Therapie für primäre und sekundäre Prävention des Schlaganfalls: Eine Statintherapie zur Erreichung etablierter Therapieziele ist empfohlen bei Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zur Primärprävention eines Schlaganfalls (I/A). Eine lipidsenkende Therapie ist empfohlen bei Patienten mit andern Manifestationen kardiovasku-



Prof. P. Libby

lärer Krankheit zur Primärprävention eines Schlaganfalls (I/A). Intensive Statintherapie ist empfohlen bei Patienten nach nicht kardioembolischem, ischämischem Schlaganfall oder TIA zur Sekundärprävention eines Schlaganfalls (I/A).

Triglyceride im Aufwind – das residuelle Lipidrisiko im Zeitalter profunder LDL-Senkung

Die Tatsache, dass kontemporäre Studien kein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten bei Personen mit genetisch determiniertem hohem HDL-Cholesterin zeigen, stellt die HDL-Hypothese in Frage, stellte **Prof. Dr. med. Peter Libby**, Boston fest, wobei er betonte, dass er ein «Believer in HDL» gewesen ist. Es hat sich jedoch gezeigt, dass eine seltene Variante im Scavenger-Rezeptor BI HDL-Cholesterin sowie das Risiko für koronare Herzkrankheit erhöht. Bei Hochrisiko-Patienten mit Typ-2-Diabetes und LDL-Cholesterinwerten <2.0mmol/l gehen höhere HDL-Cholesterinkonzentrationen bei Baseline zudem unerwartet mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität einher, im Gegensatz zu Patienten mit Typ-2-Diabetes und LDL-Cholesterinwerten zwischen 2.0 und 2.5mmol/l.

Die FDA hat die Zulassung für die beiden Lipidsenker Niacin und Fenofibrat als Zusatz zur Statintherapie zurückgezogen, weil die Evidenz fehlt, dass die Triglyceridsenkung und die HDL-Cholesterinerhöhung zu einer Senkung der kardiovaskulären Ereignisse führen. HDL-Cholesterin ist ein Biomarker für eine komplexe Klasse von Partikeln. Es erfasst den Reverse Cholesterol Transport, die anti-oxidativen und anti-inflammatorischen und das komplexe Proteom, welche alle möglicherweise von grosser Bedeutung sind, nicht. Der CETP-Hemmer Evacetrapib erhöhte sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Statin nicht nur die gesamte Cholesterinefflux-Kapazität, sondern auch die ABCA1-spezifische Effluxkapazität und präbeta-1-HDL. Evacetrapib senkte aber die kardiovaskulären Ereignisse nicht.

Eine vorherrschende Ansicht in der Lipidologie ist, dass Triglyceride deshalb nicht atherogen sind, weil die Korrektur für HDL ihre Assoziation mit dem Risiko abschwächt. Stimmt dieses Axiom der Lipidologie tatsächlich? Dies fragte sich der Referent. Die Analyse zeigt, dass eine Korrektur für Non-Lipid-Risikofaktoren (BMI, Diabetesanamnese, systolischer BD, Rauchen) die Beziehung zwischen Triglyceriden und erstem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung nur wenig abschwächt. Die Korrektur für Non-HDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin zerstört jedoch diese Beziehung vollständig. Der 22 Jahre Follow-up der Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry ergibt dagegen, dass eine erhöhte Triglyceridkonzentration unabhängig mit erhöhter Gesamtmortalität bei Patienten mit etablierter koronarer Herzkrankheit assoziiert ist (Klempfner R et al. Circ Cardiovasc Outcomes 2016;9:100-108). Triglyceride sind darüber hinaus ein Biomarker für Triglyceridreiche Lipoproteine.

Neuere genetische Studien weisen den Triglycerid-reichen Lipoproteinen eine kausale Rolle im kardiovaskulären Risiko zu. Dazu gehören Apolipoprotein A5, Apolipoprotein C3 und ANGPTL4 (Angiopoetin-like 4). Genetische Varianten von Apo A5 zeigen starke und stabile Assoziationen mit Plasmatriglyceriden und Evidenz für Assoziationen mit kardiovaskulärer Krankheit. Auch Triglyceride und Remnant-Cholesterin zeigen eine Konkordanz zwischen observationellen und kausalen Risikoschätzungen bei Myokardinfarkt.

Apolipoprotein C3 reguliert die Konzentration triglyceridreicher Lipoproteine. Apo C3 inhibiert die Lipoproteinlipase und die hepatische Lipase und vermittelt die Zusammenfügung und Sekretion von triglyceridreichen VLDL-Partikeln. Es gibt aber auch Punktmutationen in der kodierenden Sequenz, die die intrazelluläre Zusammenfügung und Sekretion zerstören.

Loss of Function-Mutationen von ANGPTL4 und Apo C3 senken die Plasmatriglyceride, während Loss of Function-Mutationen in Apo C5 die Triglyceride und auch das Risiko für koronare Herzkrankheit erhöhen.

Der Referent hielt dazu fest:

- ▶ HDL-Cholesterin sagt sehr verlässlich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse voraus
- ▶ Medikamente, die HDL-Cholesterin erhöhen, senken das kardiovaskuläre Risiko nicht
- ▶ Genetische Studien unterstützen eine protektive Rolle von HDL-C gegen kardiovaskuläre Krankheit nicht
- ▶ Genetische Studien unterstützen eine kausale Rolle von triglyceridreichen Lipoproteinen und Apo C3, Apo A5 und ANGPTL4 beim kardiovaskulären Risiko

Triglyceride im Aufwind: Sollten wir die Sitze auf der Wippe tauschen? Haben wir die abhängigen und unabhängigen Variablen bei der Anpassung des Risikos verwechselt?, so der Referent. Apo C3, Apo A5 und ANGPTL4 sind kausale Risikovermittler (Libby P Eur Heart J 2014). Eine Übersicht über Präventionsstudien bei hyper-

triglyceridämischen Subgruppen ergibt eine signifikante Risikosenkung in den Fibratstudien HHS: -72% (0.005); BIP: -39.5 (0.02); VA-HIT: -27% (0.01); FIELD: -27% (0.005); ACCORD: -31% (<0.05). In Studien mit Niacin: AIM-HIGH -36% (0.032); HPS2-THRIVE (Niacin+ER/PD1-I) NA und mit EPA in JELIS -53% (0.043). Bei erhöhten Triglyceriden funktionieren Fibrate, Niacin und EPA.

Funktioniert die Triglyceridsenkung auch bei Patienten mit erhöhten Triglyceriden unter einer hochwirksamen Statintherapie? Der Referent wird dieser Frage in der PROMINENT-Studie mit Pembafibrat nachgehen (Beginn auf Ende April 2017 vorgesehen).

Ein wichtiges Problem in der lipidsenkenden Therapie ist das residuale Risiko, welches die Risikosenkung gewöhnlich übertrifft. Das residuale Risiko in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse und das personalisierte Management wird im Hinblick auf LDL-Cholesterin mit Statinen, Ezetimibe, PCSK9-Inhibitoren angegangen, im Hinblick auf die inflammatorische Komponente gelangen Methotrexat und anti-ILß zur Anwendung, das Risiko durch triglyceridreiche Lipoproteine wird durch Omega-3-Fettsäuren und SPPARM (Selective PPAR Modulators) beeinflusst.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Cardiology Update 2017. 22. International Postgraduate Course on Cardiovascular Disease, 11. – 15. Februar 2017 in Davos