

LDL verursacht atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Europäische Atherosklerosegesellschaft hat ein Konsensgremium versammelt, das die Frage untersuchte, was für eine kausale Rolle der «Low-density»-Lipoproteine (LDL) in der Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen und durch sie bedingter Erkrankungen spricht.

European Heart Journal

Die meisten Publikationen, die den kausalen Effekt von LDL auf die Entwicklung atherosklerotisch bedingter Erkrankungen infrage stellen, zitieren tendenziell individuelle Studien oder eine Gruppe besonders herausgesuchter Studien und bieten oft keine quantitative Synthese der darin gebotenen Evidenz, dies hält das Konsensstatement fest. Um diese Art von Bias zu umgehen, stützt sich das Konsensgremium auf die Gesamtevidenz von separaten Metaanalysen von genetischen, prospektiv epidemiologischen, Mendel-Randomisierungs- und randomisierten klinischen Studien.

MERKSÄTZE

- ❖ Die Zahl der LDL-Partikel im Plasma korreliert eng mit deren Ablagerung in der Arterienintima, der Bildung atherosklerotischer Plaques und dem Risiko für atherosklerosebedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- ❖ Für den klinischen Alltag, insbesondere auch für klinische Interventionsstudien, wird meist nicht das LDL, sondern das LDL-Cholesterin bestimmt.
- ❖ Die heute verfügbare Evidenz aus genetisch bedingten Lipidstörungen, prospektiven Kohortenstudien, Mendel-Randomisierungsstudien und randomisierten Interventionsstudien spricht eindeutig dafür, dass LDL nicht nur ein Biomarker, sondern ein kausaler Faktor in der Entstehung der Atherosklerose und mit ihr assoziierter Krankheiten ist.
- ❖ Für das Atherosklerose- und das Erkrankungsrisiko sind sowohl das absolute Ausmass der LDL-Erhöhung als auch die Dauer der Exposition mit erhöhten LDL-Spiegeln ausschlaggebend.

LDL-Cholesterin ist (fast immer) ein guter Anhaltspunkt für die LDL-Partikel im Blut

Als Schlüsselereignisse für die Entwicklung atherosklerotisch bedingter Herz-Kreislauf-Erkrankungen gelten die Retention und Akkumulation von cholesterinreichen, Apolipoprotein-B-(ApoB)-haltigen Lipoproteinen in der Gefässintima an Prä-dilektionsstellen für die Plaquebildung. Bei heute als physiologisch normal geltenden Konzentrationen von LDL-Cholesterin, wie sie typischerweise bei Neugeborenen und auch bei vielen Säugetieren vorliegen, ist das Risiko für eine Ablagerung von LDL-Partikeln und damit der Atheroskleroseentwicklung tief. Bei einem darüber hinausgehenden Anstieg der LDL-Spiegel nimmt das Atheroskleroserisiko dosisabhängig zu. Die Begriffe «Cholesterin», «LDL» und «LDL-Cholesterin» werden oft zusammengelegt und wahlweise gebraucht. Das für den Aufbau von Zellmembranen und für die Synthese von Gallensäuren und Steroidhormonen essenzielle Cholesterin wird nach der Aufnahme aus der Nahrung oder der endogenen Produktion überwiegend durch ApoB-haltige Lipoproteine im Plasma zu den Zellen in der Peripherie transportiert. Bei den meisten Individuen machen die LDL-Partikel im Nüchternblut rund 90 Prozent der zirkulierenden ApoB-haltigen Lipoproteine aus. Im klinischen Alltag wird jedoch meist nicht der LDL-Plasmaspiegel direkt, sondern die LDL-Cholesterin-Konzentration bestimmt. Diese korreliert in den meisten Situationen sehr gut mit der Zahl der LDL-Partikel. Bei metabolischem Syndrom, Diabetes und Hypertriglyceridämie können sich die LDL-Cholesterin- und die LDL-Partikel-Konzentrationen jedoch diskordant verhalten. Dann bietet die direkte Messung der LDL-Partikel oder der ApoB-Konzentration genauere Anhaltspunkte. Die Mehrheit der klinischen Studien hat sich auf die LDL-Cholesterin-Spiegel gestützt.

Gründe, die für eine kausale LDL-Rolle sprechen

Das Konsensstatement hält acht Punkte fest, die als Kriterien für eine kausale Wirkung von LDL auf atherosklerotische kardiovaskuläre Krankheiten angesehen werden müssen und sich alle auf sehr gute Evidenz stützen können:

- ❖ 1. *Plausibilität*: LDL und andere ApoB-haltige Lipoproteine (very low-density lipoprotein [VLDL], Remnants, Lipoproteine mittlerer Dichte, Lipoprotein[a]) werden direkt mit dem Beginn und dem Fortschreiten atherosklerotisch bedingter Erkrankungen in Verbindung gebracht. Experimentell induzierte Steigerungen des Plasma-LDL und anderer ApoB-haltiger Lipoproteine führen bei allen untersuchten Säugetierarten zu Atherosklerose.

- ❖ 2. *Korrelationsstärke*: Monogenetisch oder polygenetisch bedingte lebenslange Erhöhungen von LDL führen zu einem markant höheren Lebenszeitrisiko.
- ❖ 3. *Biologischer Gradient*: Monogenetische Lipidstörungen, prospektive Kohortenstudien, Mendel-Randomisierungsstudien und randomisierte klinische Interventionsstudien zeigen uniform eine dosisabhängige, log-lineare Assoziation zwischen der absoluten LDL-Exposition und dem Risiko für atherosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- ❖ 4. *Zeitliche Abfolge*: Monogenetische Lipidstörungen und Mendel-Randomisierungsstudien zeigen, dass die Exposition zu erhöhten LDL-Spiegeln dem Beginn der atherosklerotisch bedingten Erkrankungen vorangeht.
- ❖ 5. *Spezifität*: Mendel-Randomisierungsstudien und randomisierte Interventionsstudien bieten beide störfaktorfremde randomisierte Evidenz dafür, dass LDL unabhängig von anderen Risikofaktoren mit atherosklerotischen Erkrankungen korreliert ist.
- ❖ 6. *Konsistenz*: Über 200 Studien mit mehr als 2 Millionen Teilnehmenden und über 20 Millionen Personenjahren Nachbeobachtungszeit sowie mehr als 150 000 kardiovaskulären Ereignissen belegen konsistent, dass eine dosisabhängige, log-lineare Assoziation zwischen dem Ausmass der absoluten LDL-Exposition und dem Atheroskleroserisiko besteht.
- ❖ 7. *Kohärenz*: Monogenetische Lipidstörungen, prospektive Kohortenstudien, Mendel-Randomisierungsstudien und randomisierte Interventionsstudien zeigen allesamt eine dosisabhängige, log-lineare Assoziation zwischen absoluter LDL-Exposition und Atheroskleroserisiko.
- ❖ 8. *Risikoreduktion durch Intervention*: Mehr als 30 randomisierte Studien mit über 200 000 Teilnehmenden und 30 000 Herz-Kreislauf-Ereignissen haben Therapien untersucht, die spezifisch das LDL senken. Diese umfassen Statine, Ezetimib und PCSK9-(Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin-Typ 9-)Inhibitoren. Die Studien zeigten konsistent, dass eine Reduktion des LDL-Cholesterins das Risiko für atherosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Ereignisse proportional zur absoluten LDL-Cholesterin-Absenkung vermindert.

LDL-Cholesterin schon früher senken?

Mendel-Randomisierungsstudien deuten darauf hin, dass eine Langzeitexposition mit tieferem LDL-Cholesterin mit einer bis zu dreifach höheren proportionalen Risikoreduktion pro Einheit LDL-Cholesterin-Reduktion assoziiert ist, wenn sie mit einer später im Leben, nach der Entwicklung einer Atherosklerose begonnenen Statinbehandlung verglichen wird. Dies lässt sich so interpretieren, dass der kausale Einfluss von LDL auf das Risiko atherosklerosebedingter Erkrankungen sowohl durch das absolute Ausmass als auch durch die zeitliche Dauer der LDL-Cholesterin-Exposition bestimmt wird. Der mit der Zeit zunehmende Behandlungsnutzen in der Studie WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention) stimmt damit überein. Dies würde dafür sprechen, die LDL-Cholesterin-Plasmaspiegel schon früher zu senken, als heute empfohlen wird.

Die Evidenz zeigt klar, dass eine Reduktion des LDL-Cholesterins durch Erhöhung der LDL-Rezeptoren auf den Leber-

zellen (wie sie heute mit den PCSK9-Inhibitoren möglich ist) das Risiko für atherosklerosebedingte Erkrankungen vermindern kann. Dabei wird die proportionale Risikoreduktion desto höher ausfallen, je höher der Ausgangsspiegel des LDL-Cholesterins ist. Ähnlich wird die durch eine LDL-Cholesterin-Senkung erzielbare absolute Risikoreduktion für eine Person vom atherosklerotischen Ausgangsrisiko, dem Ausgangsspiegel des LDL-Cholesterins, dem absoluten Ausmass der LDL-Cholesterin-Reduktion und der Dauer der LDL-Cholesterin-senkenden Therapie abhängen.

Schlussfolgerungen

Die zusammengetragene Evidenz aus vielfältigen Quellen spricht dafür, dass LDL nicht einfach ein Biomarker für ein erhöhtes Risiko ist, sondern ein kausaler Faktor in der Pathophysiologie der atherosklerosebedingten Erkrankungen. Die kumulative LDL-Last für die Arterien ist eine zentrale Determinante für Beginn und Fortschreiten atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Krankheiten. Je tiefer der LDL-Cholesterin-Spiegel, der durch überwiegend auf die LDL-Rezeptoren gerichtete Medikamente erreicht wird, desto höher fällt der akkumulierte klinische Nutzen aus. Sowohl die proportionale (relative) Risikoreduktion als auch die absolute Risikoreduktion hängen vom Ausmass der LDL-Cholesterin-Senkung ab. Für Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko erscheint eine frühere Therapie empfehlenswert, besonders bei familiärer Hypocholesterinämie. ❖

Halid Bas

Quelle: Ference BA et al.: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J, Apr 24, DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144 [Epub ahead of print].

Interessenlage: Reise- und Versammlungskosten wurden durch einen «unrestricted educational grant» der Firmen MSD und Amgen unterstützt. Die Firmen nahmen keinen Einfluss auf das Konsensgremium. Dessen Mitglieder deklarieren mannigfache finanzielle Verbindungen mit Pharmafirmen.