

WISSEN AKTUELL

Neue Erkenntnisse der Atheroskleroseforschung



Jahresmeeting der AGLA und der Arbeitsgruppe Vaskuläre Biologie

Genom-Wissenschaften, Dyslipidämie, Nierenfunktion als kardiovaskuläres Risiko und Adipositas, vier Themen, die am gemeinsamen Meeting der AGLA mit der Arbeitsgruppe Cardiovascular Biology diskutiert wurden.

Vor bald 10 Jahren, pünktlich zum 50. Jubiläum der Doppelhelix-Entdeckung wurde die Entzifferung des menschlichen Genoms abgeschlossen. Dies gab Anlass zur Hoffnung auf grosse Fortschritte in der klinischen Medizin. Was ist der Nutzen der Genom-Wissenschaft für den Patienten? Dieser Frage ging Prof. Vincent Mooser, Lausanne, in seiner Keynote Lecture nach. Kaum eine Wissenschaft hat so viele Hypes and Hopes produziert wie die Genom-Wissenschaft. Ein Beispiel dafür ist die Werbung von GenePartner ID: „Love is no coincidence – matching people by analyzing their DNA. Your perfect match is just one click away!“

Anhand der Entwicklung eines Medikaments erläuterte der Referent die Möglichkeiten und die Schwierigkeiten der Genom-Wissenschaft. Die Entwicklung eines Medikaments folgt den folgenden Stufen:

Krankheit → Identifikation des Behandlungsziels → Validierung des Ziels → Verfolgbarkeit zum Kandidaten → Kandidatenselektion für erste Behandlung beim Menschen → Proof of Concept → Phasen II und III Studien → Lebenszyklusmanagement.

Der häufigste Grund für Diversität sind DNA Sequenzvariationen, die in einem einzigen Nucleotid vorkommen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs). Mit Genom-weiten Assoziationsstudien (GWAS) steht ein relativ neuer Weg zur Identifikation von Genen, die bei Krankheiten involviert sind, zur Verfügung. Diese Methode untersucht das Genom auf SNPs, die häufiger in Personen mit einer bestimmten Krankheit als in solchen ohne die Krankheit vorkom-

men. Dabei können Tausende von SNPs zur gleichen Zeit untersucht werden. Diese Daten werden zur Untersuchung der Gene, die zum Risiko einer Person, eine bestimmte Krankheit zu entwickeln, benützt. Die Untersuchung von SNPs über das Genom stellt einen vielversprechenden Weg zum Studium komplexer Krankheiten bei denen genetische Variationen zum Risiko beitragen dar.

Die Zielidentifikation erfolgt durch direkte Genetik

Krankheitsmerkmal → GWAS → neues anfälliges Gen → neue Medikamentenziele? Speziell in genomweiten Assoziationsstudien wird nach möglichen Assoziationen zu Markern, die über das gesamte Genom verteilt sind, gesucht, um so Krankheitsgene zu entdecken. Im Jahre 2007 wurde die erste GWAS durchgeführt (Sladek R et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature 2007;445:doi:10.1038/nature 05616). Im Jahre 2010 folgte gemäss Times online die Landmark study of 3'000 people to unlock mystery of Diabetes.

Mit Hilfe von GWAS lassen sich auch neue Ziele und Indikationen für Medikamente, die bereits auf dem Markt etabliert sind finden. Bislang konnte allerdings diesbezüglich bei keinem Medikament ein Erfolg gezeigt werden.

Prof. Mooser präsentierte Daten aus der CoLaus Studie, die in Lausanne im Jahre 2003 gestartet wurde. CoLaus ist eine Stichproben-Studie zur Untersuchung der Epidemiologie und der genetischen Determinanten von kardiovaskulären Risikofaktoren und des metabolischen Syndroms, die 6'000 Probanden aus dem Raume Lausanne einschliesst. CoLaus ist eine Fundgrube wissenschaftlicher Erkenntnis und hat zur weltweiten Zusammenarbeit mit zahlreichen wissenschaftlichen Gruppen geführt. Prof. Mooser präsentierte Studien mit dem Medikament Darapladib der

Firma Glaxo bei welcher er während 10 Jahren arbeitete. Darapladib ist ein Inhibitor der Lipoprotein-assoziierten Phospholipase A2 (Lp-PLA2), die mit der Inflammation in der Arterienwand einhergeht. Die Risikovorhersage durch Zugabe von SNPs verbessert die Risikoprädiktion allerdings nur um 1%.

Grundsätzlich lassen sich mit der GWAS neue Ziele für Medikamente eruieren. Bislang hat sich in dieser Hinsicht indessen bei keinem Medikament ein Erfolg durch die Genetik eingestellt.

Der Referent präsentierte eigene Erfahrungen, mit dem Medikament Darapladib, einem Inhibitor der Lipoprotein assoziierten Phospholipase A 2 (Lp-PLA2), das in der CoLaus-Population untersucht wurde.

Die Schlussfolgerungen von Prof. Mooser sind, dass es neue Modelle und innovative Unterstützung braucht um die Gen-Wissenschaften zu einem spürbaren Nutzen für die Patienten zu bringen.

Ein weiteres vom Referenten angeführtes Beispiel ist die SLCO1B1 Variante, die bei Muskelproblemen unter Statintherapie eine Rolle spielt. Patienten mit dieser Variante haben ein grösseres Risiko für Muskelprobleme unter Statintherapie.

Prof. Mooser zieht zum Schluss die Bilanz, dass die Genom-Wissenschaft äusserst interessant ist, dass aber der tatsächliche Nutzen für den Patienten sehr klein ist.

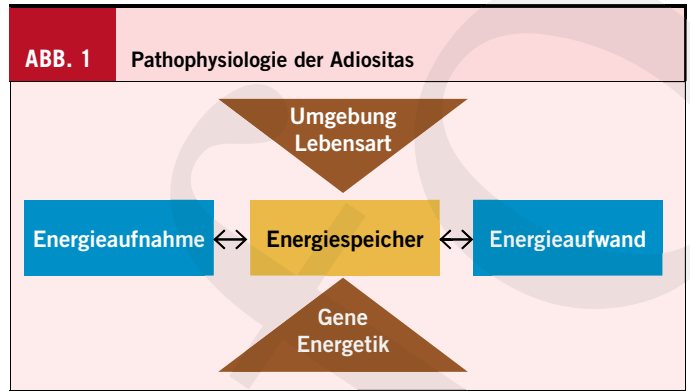
Dyslipidämie – neuere Studien und Kontroversen

Prof. Nicolas Rodondi Bern erinnerte zunächst an die Indikationen zur Lipidsenkung anhand der neuen ESC/EAS Guidelines. Ein weiteres Thema war die Frage nach der Kombination von lipidsenkenden Medikamenten. In der ACCORD-Studie wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Simvastatin und Fenofibrat behandelt. Der primäre Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse wurde nicht signifikant gesenkt. In einer Subgruppe mit erhöhten Triglyzeriden und niedrigem HDL, die ein gegenüber der übrigen Population ein um 70% höheres Risiko hat, senkte die Kombinationstherapie aber das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 30%.

In der ARBITER-6-HALTS Studie wurde Simvastatin mit Niacin oder mit Ezetimibe kombiniert. Eine signifikante Reduktion der Intima Media Dicke wurde nur mit Niacin beobachtet, Ezetimibe hatte keinen Effekt. Die Studie wurde verfrüht abgebrochen und war nicht für kardiovaskuläre Ereignisse gepowert.

In der AIM-HIGH Studie wurde keine signifikante Senkung des primären Endpunkts (Komposit aus KHK Tod, akutem Koronarsyndrom, ischämischem Schlaganfall und Revaskularisierung festgestellt. Die Studie wurde verfrüht abgebrochen. Zu dieser Studie muss bemerkt werden, dass die Placebogruppe ebenfalls Niacin (nicht retardiert) erhielt und der Unterschied in der HDL-Erhöhung zwischen der Verum- und der Placebogruppe gering war. Definitive Ergebnisse zur Kombinationstherapie Statin/Niacin sind erst im Jahre 2013 mit der HPS-2 THRIVE Studie zu erwarten.

Des weiteren wurden die Resultate der SHARP Studie (Simvastatin +Ezetimibe bei Patienten mit Niereninsuffizienz) diskutiert. Die Kombination Simvastatin/Ezetimibe senkte bei diesen Patienten das Risiko für Myokardinfarkt, Koronartod, nicht-hämorrhagischen Schlaganfall und Revaskularisierung um 17%, was im Einklang mit den Resultaten der CTT-Metaanalyse an über 90'000 Probanden, die mit Statinen behandelt wurden, entspricht. Dazu ist festzuhalten, dass die Resultate der nicht Hämodialyse-pflichtigen besser ausfielen als bei Patienten unter Hämodialyse.



Anhand der JUPITER-Studie zeigte Prof. Rodondi die Zunahme an Statinverschreibungen in der CoLaus-Studie in Relation zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse. Eine Zunahme der Verschreibungen auf Grund der JUPITER-Strategie von 10% würde mit einer KHK Risikoreduktion um 4% gegenüber der alleinigen Anwendung der ATPIII Empfehlungen einhergehen. Ein weiteres Thema waren die unerwünschten Nebenwirkungen von Statinen, vor allem die Zunahme von Diabetes unter der Statintherapie. Diese Zunahme von 9% wird indessen von der Risikosenkung um 30% mehr als aufgewogen.

Das Seminar wurde ergänzt mit der Vorstellung von Pitavastatin, eines neuen Statins, welches im Laufe des Jahres in der Schweiz eingeführt wird (Eli Lilly) durch Prof. Riesen, Diessenhofen. Pitavastatin hat ungefähr die gleiche Wirksamkeit wie Atorvastatin. Es scheint die Glucosekonzentration und HbA1c in den preliminären Studien etwas weniger stark zu erhöhen als die übrigen Statine. Ein weiteres kontroverses Thema sind die mehr als 80jährigen. Prof. Riesen stellte eine Metaanalyse und eine Substudie der Rotterdam Study vor, in denen gezeigt wurde, dass erhöhtes Gesamtcholesterin bei diesen Probanden kein Risikofaktor mehr ist. Über 80-Jährige weisen ein geringeres nicht kardiovaskuläres Risiko bei höheren Cholesterinwerten auf. Der optimale Wert für Gesamtcholesterin scheint bei ca 6mmol/l zu liegen.

Nierenfunktion und kardiovaskuläres Ereignis

Die Prävalenz der Niereninsuffizienz ist weltweit steigend, vor allem im Alter über 65 Jahre nimmt die terminale Niereninsuffizienz und Dialysebedürftigkeit zu, erklärte PD Dr. B. Vogt, Lausanne. Die Situation in der Schweiz ist vergleichbar mit den umliegenden Ländern. Mortalität und Morbidität steigen mit zunehmender Niereninsuffizienz. Die Niereninsuffizienz ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Gemäss den neuen ESC/EAS Guidelines gehören Patienten mit Niereninsuffizienz zu der Gruppe mit sehr hohem Risiko.

TAB. 1 Risiko für Rückfall nach erfolgreicher Gewichtsabnahme	
Zeit nach erfolgreicher Gewichtsabnahme	Risiko für Gewichtszunahme von >2.3 kg über 1 Jahr
Unter 2 Jahren	1.0
Bis zu 4.9 Jahre	0.42
Mehr als 5 Jahre	0.29

TAB. 2 Anpassung beim Fasten und Konsequenzen der Kachexie		
	Veränderung bei Fasten	Konsequenzen der Kachexie
Körpergewicht	↓	↓
Körperzellmasse	→	↓
Körperfettmasse	↓	↓
Appetit	↑	↓
Ruheenergieumsatz	↓	↑
Proteinsynthese	↓	↓
Proteinabbau	↓	↑
Körperliche Aktivität	↓	↓
Reproduktionsfunktion	↓	↓

Die Anpassung, die beim Fasten erfolgt, ist zumindest vorübergehend lebensrettend, während die Dysregulation bei Kachexie lebensbedrohend ist.

Das konsequente Behandeln von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der nierenspezifischen metabolischen Störungen erlaubt, Mortalität und Morbidität zu senken und die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen. PD Vogt nennt:

Zehn Punkte zur Nephroprotektion:

1. Diagnose der Nierenerkrankung, spezifische Therapie falls vorhanden
2. Kontrolle der renalen Anämie Hb 11–12g/dl (Eisen ESA)
3. Kontrolle von Phosphat, Kalzium und PTH
4. Kontrolle von Blutdruck: Ziel-BD <140/90mmHg (<130/80mmHg bei Proteinurie)
5. Kontrolle der Proteinurie <0.3g/24h
6. Kontrolle der Azidose bic >23mN/l
7. Kontrolle der Dyslipidämie
8. Kontrolle des Diabetes falls vorhanden
9. Stopp Rauchen
10. Verminderung der Salzeinnahme (<6g/d), ev. Gewichtsreduktion.

Adipositas – neue Erkenntnisse

Die abschliessende Keynote Lecture von Prof. K. Hofbauer, Basel, galt der Adipositas. Der Referent erinnerte zunächst an die Pathophysiologie der Adipositas mit der in Abbildung 1 gezeigten Beziehung.

Unser Lebensstil ist geprägt durch das „Land des Überflusses“. Die Energieaufnahme ist erhöht, der Energieaufwand erniedrigt und das Appetitzügler-Hormon Leptin in ständiger Zunahme begriffen. Es stellt sich eine sog. Leptinresistenz ein. Durch die ständige Zunahme des Körpergewichts wird der „Setpoint“, ein bei Erwachsenen individuelles Gewicht, das der Körper beibehalten will, stets erhöht.

Adipositas geht mit Diabetes, Dyslipidämie, Krebs, Schlafapnoe, Arthrose und Hypertonie einher. Sie ist daher mit erhöhten Gesundheitsrisiken vergesellschaftet.

Adipositas und ihr Gegenteil

Als Beispiel nennt Prof. Hofbauer den post-adipösen Status. Bei Gewichtsabnahme z.B. mit Rimonabant (nicht mehr auf dem Markt) stellt sich nach Absetzen innert kurzem wieder das Ausgangsgewicht ein. Der post-adipöse Zustand stellt eine instabile Situation dar, der Set-point ist immer noch erhöht und es besteht ein hohes Risiko für Rückfälle. Das Risiko für einen Rückfall nach erfolgreicher Gewichtsabnahme ist zeitabhängig (Tab. 1).

Ein weiteres Gegenstück zur Adipositas ist das Hungern. Der Referent nennt das Minnesota Experiment als Beispiel. Bei diesem Experiment wurden 36 gesunde männliche Freiwillige während 3 Monaten auf 3200kcal Nahrungseinnahme stabilisiert. Anschliessend wurden sie während 6 Monaten auf eine Nahrungsaufnahme von 1800 kcal eingeschränkt bei einem Energieaufwand von 3000 kcal. Darauf folgten Erholung und Follow-up. (Kalm LM&Semba RD. J Nutr 2005;135: 1347-52). Während des Fastens (6 Monate) nimmt das Körperfett bedeutend stärker ab als das Körpergewicht, in der Erholungsphase nimmt es dagegen stärker zu als das Körpergewicht. Die Wirkung ist beim Körperfett bedeutend stärker als beim Körpergewicht. Beim Fasten erfolgt eine Anpassung (Tab. 2).

Als drittes Gegenstück zur Adipositas nennt der Referent die Kachexie. Die Kachexie ist ein komplexes metabolisches Syndrom, welches mit einer Grundkrankheit einhergeht. Es ist charakterisiert durch Muskelverlust mit oder ohne Verlust von Fettmasse. Die Kachexie ist ein unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und Mortalität. Eine wirksame Behandlung gibt es nicht.

Die der Kachexie zugrunde liegenden Krankheiten können Krebs, Leberversagen, Rheumatoide Arthritis, AIDS und Tuberkulose, COPD, Nierenversagen und Herzinsuffizienz sein. Die Konsequenzen der Kachexie sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Anhaltende Kalorienrestriktion verlängert Lebensdauer

Eine anhaltende Kalorienrestriktion hat in verschiedenen Modellorganismen zur Lebensverlängerung geführt. So hat eine Reduktion der Kalorienaufnahme bei Rhesusaffen zu einem wesentlich höheren Anteil von Tieren ohne altersbedingte Krankheiten geführt (Colman RJ et al. Science 2009;325:201-4). Nach 28 Jahren wiesen ca 25% der ohne Einschränkung ernährten Tiere keine altersbedingten Erkrankungen auf, im Gegensatz zu ca 75% der Tiere mit eingeschränkter Kalorienaufnahme.

Die anhaltende Kalorienrestriktion erhöht die Insulinsekretion, wirkt neuroprotektiv, geht mit reduziertem Tumorwachstum einher, erhöht die Lebenserwartung, hat anti-inflammatorische Wirkungen und wirkt kardioprotektiv. Die stabile Senkung des Körpergewichts senkt den „Set Point“ und hat einen anhaltenden Gesundheitsnutzen. Zum Schluss stellt der Referent die Adipositas und ihr Gegenstück in Zahlen einander gegenüber:

- ▶ Adipositas: mehrere 100 Millionen Menschen weltweit.
- ▶ Anhaltende Kalorienrestriktion: ungefähr 100'000 Menschen weltweit.