

Fortschritte in der lipidsenkenden Therapie

State of the Art und Zukunft der Dyslipidämiebehandlung



Der Erfolg der Hyperlipidämiebehandlung beschränkte sich bislang auf die Senkung des LDL-Cholesterins mit Hilfe von Statinen. Diese Behandlung hat sich in einer Vielzahl von Studien als äusserst effektiv in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse manifestiert. Mit den PCSK9-Inhibitoren zur Senkung des LDL-Cholesterins sind neue wirksame Medikamente entwickelt worden, die eine weitere Senkung des LDL-Cholesterins ermöglichen. Damit rückt die Familiäre Hypercholesterinämie, die bislang nur ungenügend therapiert werden konnte, vermehrt in den Fokus kardiovaskulärer Prävention. Der gegenwärtige Stand des Wissens und die Zukunft der lipidsenkenden Behandlung war Gegenstand eines Symposiums der AGLA, unterstützt von Amgen/Sanofi, an der Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie.

Familiäre Hypercholesterinämie – ein Katapult zum Risiko

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine schwere Krankheit, die in der Allgemeinbevölkerung unterdiagnostiziert und untertherapiert ist, erläuterte **Prof. Dr. med. Eric Bruckert**, Paris. Die klinische Diagnose umfasst eine Familienanamnese, die persönliche Anamnese, körperliche Anzeichen wie Sehnenxanthome oder Arcus corneae bei unter 45 Jährigen, sowie Blutanalysen des LDL-Cholesterins (bei Triglyceriden unter 2.3 mmol/l) und die DNA-Analyse, die mit verschiedenen Punkten bewertet werden. Daraus errechnet sich ein Score, der FH möglich macht, bestätigt oder ausschliesst. Eine positive DNA-Analyse allein bestätigt die Krankheit. Der Referent zeigte sehr eindrücklich das Risiko unbehandelter heterozygoter FH (HeFH) in verschiedenen Altersklassen. So beträgt beispielsweise das Risiko für koronare Herzkrankheit bei 40 jährigen Männern 20%, das Risiko für Koronartod bei 60jährigen 50%. Aus einer Bevölkerungsuntersuchung in Kopenhagen geht hervor, dass die Odds Ratio des adjustierten Risikos für koronare Herzkrankheit bei unbehandelter HeFH 13.2 (95% KI 10.0-17.4) beträgt. Genetische Studien bestätigen die 13fache Zunahme des Risikos für koronare Herzkrankheit. Bei einem 45jährigen Mann bewirkt FH eine gleiche Zunahme des kardiovaskulären Risikos wie eine Kombination aus Diabetes, Rauchen und Hypertonie!!! gibt der Referent zu bedenken.

Warum besteht ein derart hohes Risiko bei FH? Diese Patienten haben seit Geburt eine lebenslange Exposition für hohe LDL-Cholesterinwerte. Sie weisen zusätzlich hohe Lp(a)-Werte (ein weiteres atherogenes Lipoprotein) auf und sie haben niedrigeres HDL-Cholesterin und einen reduzierten Efflux von HDL2-Partikeln. Ein grosser Teil der Patienten erreicht trotz Therapie den Zielwert nicht.



Offene Fragen zum kardiovaskulären Risiko von FH Patienten

Schliesst die lebenslange Exposition die fetale Exposition mit ein? Läsionen im Aortenbogen und der abdominalen Aorta progredieren schneller bei Kindern von hypercholesterinämischen Müttern. Durch die Mutter vererbte FH ist mit höherer Exzessmortalität assoziiert als durch den Vater übertragene FH. Aorta- und Myokardfunktion sind im frühen Erwachsenenalter mit Intralipid-Exposition während des neonatalen Lebens bei Frühgeborenen assoziiert.

Lässt sich eine Subgruppe von FH mit einem sogar grösseren Risiko identifizieren?

Diese besteht aus Patienten mit homozygoter FH, aus Patienten mit heterozygoter FH und zusätzlich Xanthomen, arterieller Krankheit, die erst nach dem Alter von 40 Jahren behandelt wurde, mit zusätzlichen Risikofaktoren, Patienten die trotz maximal tolerierter Therapie nicht auf LDL-Zielwert sind.

Zusammenfassend hält der Referent fest: FH ist eine schwere Krankheit mit einem oft unterschätzten kardiovaskulären Risiko. Das extrem hohe Risiko beruht hauptsächlich auf einer hohen Cholesterinlast. Statintherapie während der Kindheit hat einen grossen Einfluss. Die Rolle neuer Therapien zur Verbesserung der Prognose muss noch etabliert werden, sieht aber vielversprechend aus.

Erfolg und Limitationen der gegenwärtigen hypolipidämischen Therapie

Der Erfolg der gegenwärtigen lipidsenkenden Therapie besteht in der Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen, seit Kurzem zusätzlich mit Ezetimibe und inskünftig mit grosser Wahrscheinlichkeit mit PCSK9 Inhibitoren, hielt **Prof. Dr.**



Dr. h.c. Walter F. Riesen fest. Der Referent wies zunächst auf die Erfolge mit Statinen in der Primär- und der Sekundärprävention hin, wobei sich gezeigt hat, dass je höher das Risiko ist, desto grösser der Nutzen dieser Therapie ist.

Neben der LDL-Senkung durch Statine hat IMROVE-IT, die grösste und längste Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit eines lipidsenkenden Medikaments gezeigt, dass selbst die weitere Senkung eines sehr tiefen LDL-Cholesterinwerts (1.8 mmol/l) auf einen Wert von 1.4 mmol/l eine signifikante zusätzliche Risikosenkung ergibt. IMROVE-IT hat die Lipidtheorie, dass Senkung von LDL-Cholesterin das kardiovaskuläre Risiko senkt einmal mehr bestätigt. Die Studie hat ferner gezeigt, dass die LDL-Senkung mit einem Nicht-Statine in gleicher Weise wirksam ist und sie hat die Sicherheit und Verträglichkeit von Ezetimibe bestätigt.

Die Limitationen der gegenwärtigen lipidsenkenden Therapie betreffen das Risiko für neu auftretenden Diabetes und das vermehrte

Auftreten von Myopathien unter Statintherapie. Die Behandlungen mit Niacin und mit Fibraten waren zumindest teilweise ohne Erfolg und das Residualrisiko trotz Statintherapie ist ein weiterer limitierender Faktor. Bezüglich Diabetes hält der Referent fest, dass auf einen Patienten mit neu auftretendem Diabetes drei verhinderte Fälle von kardiovaskulären Ereignissen kommen. Der Nutzen der Therapie wiegt also das Risiko mehr als auf. Neu auftretender Diabetes im Rahmen einer Statintherapie wird vor allem bei hoher Statindosierung, bei Patienten mit beeinträchtigter Glucosetoleranz oder Metabolischem Syndrom beobachtet. Der Mechanismus hängt mit der Inhibition der HMG CoA Reduktase und der Produktion von LDL-Rezeptoren zusammen. Mutationen, die die LDL-Rezeptor-Produktion vermindern, gehen mit dem geringsten Risiko für Diabetes einher. Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie, die wenig LDL-Rezeptoren aufweisen, erkranken im Verhältnis zu ihren Verwandten ohne familiäre Hypercholesterinämie wesentlich seltener an Diabetes. Eine Studie mit 215725 Patientenjahren ergab kein erhöhtes Auftreten von mikrovaskulären Ereignissen oder Gangrän bei Statinkonsumenten im Vergleich zu Personen, die kein Statin einnahmen (Nielsen SF et al Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:894-900). Eine Möglichkeit zur Reduktion des Diabetesrisikos ist die Kombination einer niedrigen Statindosis mit Ezetimibe, welches sich als neutral oder sogar protektiv im Hinblick auf Diabetes erwiesen hat.

Niacin hat an sich ein sehr günstiges lipidregulierendes Profil und die ersten Studien waren auch klinisch erfolgreich. Die Therapie litt aber unter den Nebenwirkungen, vor allem dem stets auftretenden Flush. Das Retard-Präparat Niaspan verfehlte das primäre Outcome in der sehr grossen Studie AIM HIGH und die Kombination von Niaspan mit Laropiprant, einem Prostaglandinrezeptor-Inhibitor war neben der schlechten Wirksamkeit mit einem erhöhten Vorkommen von Nebenwirkungen vergesellschaftet, so dass das Medikament vom Markt genommen wurde.

Die Therapie mit Fibraten ergab ebenfalls einen eingeschränkten Nutzen. Die neuesten Studien FIELD und ACCORD zeigten nur bei Patienten mit atherogener Dyslipidämie (erhöhte Triglyceride und tiefes HDL-Cholesterin) einen signifikanten Nutzen. Fenofibrat, welches in diesen Studien verwendet wurde, hatte aber eine signifikante Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte zur Folge.

Die Statintherapie ist immer noch die Therapie der Wahl zur Senkung des LDL-Cholesterins. Das Ausmass der LDL-Senkung ist entscheidend, nicht die Art der Senkung. Das residuale Risiko unter Statintherapie ist beträchtlich. Die Gründe dafür könnten das Vorhandensein anderer (unbehandelter) kardiovaskulärer Risikofaktoren sein, eventuell auch eine tiefe HDL-Cholesterinkonzentration, so die Schlussfolgerungen des Referenten.

PCSK9 Inhibitoren: bereit für Prime Time?

Zwischen LDL-Cholesterin und kardiovaskulärer Ereignisrate besteht eine proportionale Beziehung sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention, entsprechend wird in den Guidelines bei einem sehr hohen Risiko ein Zielwert < 1.8 mmol/l empfohlen (Evidenz IA), stellte **Prof. Dr. med. François Mach**, Genève, fest. Die Medikamente, die zur Lipidsenkung herangezogen werden, sind: Statine, Ezetimibe, CETP-Hemmer und PCSK9-Inhibitoren. Die IMPROVE-IT Studie hat erneut gezeigt, dass tieferes LDL-Choles-



terin im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko besser ist und dass LDL-Cholesterin ein kausaler Risikofaktor ist.

In der Schweiz sind nur etwa 30% der Patienten ein Jahr nach einem akuten Koronareignis bei einem Zielwert für sehr hohes Risiko von < 1.8 mmol/l und nur gegen 70% bei einem Zielwert für hohes Risiko von < 2.6 mmol/l, wie aus einer Untersuchung der SPUM (Sonder-Programm Universitäre Medizin) hervorgeht. Der Referent zeigte die Probleme, die mit den neuen Guidelines der AHA/ACC bezüglich Anzahl Über- und Unterbehandlungen auftreten würden und auch dass sich eine „Fire and Forget“ Strategie, wie in diesen Guidelines vorgesehen, negativ auf das kardiovaskuläre Outcome auswirken würde. Er zeichnete ferner die Auswirkungen der Therapie-Nichtadhärenz auf: 9% aller kardiovaskulären Ereignisse lassen sich allein auf eine schlechte Therapieadhärenz zurückführen. Mit der Inhibition von PCSK9 ist ein neues Prinzip zur Vermehrung der LDL-Rezeptoren und damit zum Abbau des LDL-Cholesterins entdeckt worden, welches die Statine an Wirksamkeit noch übertrifft. Die PCSK9 Inhibitoren erlauben eine zusätzliche Senkung von über 60% gegenüber optimaler Standardtherapie. Diese Senkung scheint sich auch im klinischen Endpunkt auszuwirken. Preliminäre Ergebnisse deuten auf eine signifikante Senkung des primären Endpunkts (Koronartod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung) um 55% hin (Hazard Ratio 0.47 (95%KI 0.28-0.78; $p < 0.003$)) (NEJM 2015;372:1500-9). PCSK9 Plasmawerte lassen sich aber auch durch körperliche Aktivität reduzieren, wie Prof. Mach anhand einer eigenen Studie am Universitätsspital Genf demonstrierte.

Besteht die Notwendigkeit zur Lipid-modifizierenden Therapie über die LDL-Senkung hinaus?

Die Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen hat sich als äusserst effektiv erwiesen, wie in einer grossen Meta-Analyse von 26 randomisierten und kontrollierten Studien mit 170000 Patienten über einen Zeitraum von 4.8 Jahren gezeigt wurde (Lancet 2010; 376:1670-1681). Die Senkung des LDL-Cholesterins um 2–3 mmol/l verringert die Inzidenz an KHK-Vorkommnissen um 40–50%, hielt **Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein**, Zürich, einleitend fest.



Der Referent zeigte anhand der Publikation der Emerging Risk Factors Collaboration (JAMA 2009;302:1993-200) die Hazard Ratios für Koronare Herzkrankheit und für Schlaganfall in Funktion der Risikofaktoren Triglyceride, HDL-Cholesterin und Non-HDL-Cholesterin auf. Die 68 Studien zur Koronaren Herzkrankheit umfassten 302430 Teilnehmer mit 12'785 KHK Ereignissen. Im Gegensatz zu LDL und Non-HDL fällt bei den Triglyceriden die positive Beziehung nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren über Alter und Geschlecht hinaus weg. Die negative Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und Risiko gilt nur bis zu einem Wert von ca 1.5. Höhere HDL-Cholesterinwerte scheinen nicht mit einer Risikoreduktion einherzugehen. Ein persistierendes Risiko wegen erhöhter Lipidwerte kann durch die folgenden Massnahmen reduziert werden: Senkung von LDL-Cholesterin, Senkung von Non-HDL- oder Remnantcholesterin, Senkung von Apo B, Senkung von Lp(a), Modifikation von HDL.

Zu den neuen Lipid-modifizierenden Substanzen gehören die PCSK9 Inhibitoren, die CETP- Inhibitoren, die Inhibitoren des mik-

TAB. 1 Lipoproteincharakteristika als Risikofaktoren oder Marker atherosklerotischer Gefässerkrankungen				
Risikofaktor/-Marker	Beobachtungsstudien	Interventionsstudien	Genetische Studien	Tierexperimente
LDL-Cholesterin	Ja	Ja (Statine, Ezetimibe)	Ja	Ja
HDL-Cholesterin	Ja	Nein (Torcetrapib, Dalcetrapib), oder Subgruppen (Niacin, Fibrate bei hohen TG und tiefem HDL-C)	Nein	Gen-abhängig
Triglyceride	Ja	Nein (Omega-3-FS) oder Subgruppen (Niacin, Fibrate bei hohen TG und tiefem HDL-C)	Ja	Gen-abhängig
Lipoprotein(a)	Ja	Nicht verfügbar	Ja	Ja

TAB. 2 Wirkung von hypolipidämischen Medikamenten auf Lipide und Koronare Herzkrankheit				
	LDL-C (Δ%)	Triglyceride (Δ%)	HDL-C (Δ%)	KHK Prävention (Outcome Studien)
Statine	20–60	–5 bis –20	Obis +10	KHK Prävention, Outcome Studien
Fibrate	–5 bis –25	–20 bis –60	+5 bis +20	Kontrovers. Post hoc bei Patienten mit tiefem HDL und hohen Triglyceriden
Nicotinsäure	–20–30	–20 bis –40	+10 bis +30	Ja bei Monotherapie, nein bei Kombination mit Statinen
CETP-Inhibitoren	Obis – 15%	0 bis –15%	+30 bis + 100	Torcetrapib nachteilig (BD), Dalcetrapib ineffektiv. Anacetrapib?, Evacetrapib?

TAB. 3 Ziele und Entwicklungen von Medikamenten gegen persistierendes atherosklerotisches Gefässrisiko		
Risikofaktorziel oder Pathomechanismus	Vorgängige Evaluation (alle versagten in der Phase 3)	Laufende Evaluation (fett: Phase 3)
Zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung	(Niacin)	PCSK9 Inhibition, Anacetrapib, Evacetrapib (MTP Inhibition, Apo B Antisense)
Sekung Triglycerid-reicher Lipoproteine	(Niacin, Fibrate), PPAR α , gamma Agonisten	Apo C-III Antisense, PPAR α , delat Agonisten
Senkung von Lp(a)	(Niacin)	PCSK9 Inhibition Anacetrapib, Evacetrapib Apo (a) Antisense
Modifikation von HDL	(Niacin, Fibrate), Torcetrapib, Dalcetrapib	Anacetrapib, Evacetrapib , Artifizielles HDL
Interferenz mit Lipoprotein- Modifikation	Vitamin E, sPLA2 Inhibition, LpPLA2-Inhibition	
Interferenz mit Inflammation		IL 1α Antagonismus, Methotrexat

rosomalen Transferproteins (MTP), die Antisense-Oligonucleotide (nur homozygote FH), die Apo C-III Anti-sense-Oligonucleotide und die Lp(a) Antisense-Oligonucleotide.

Apolipoprotein C-III, ein zentraler Regulator im Triglyceridstoffwechsel, kann die Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und koronarer Herzkrankheit modulieren: Die Auftrennung von HDL-Cholesterin entsprechend Apo C-III ergibt zwei HDL-Typen mit gegensätzlicher Beziehung zu koronarem Risiko. Der proatherogene Effekt von Apo C-III als Komponente von VLDL kann sich auf HDL-C ausdehnen.

Als weitere Therapiemöglichkeit, die über die LDL-Senkung hinausgeht erwähnte der Referent das Antisense-Molekül ISIS 304801. ISIS 304801 bindet an die Messenger-RNA des Gens ApoC3 und verhindert dadurch dessen Umsetzung in Apolipoprotein C-III. Es ist bekannt, dass Patienten mit einem genetischen Defekt im ApoC3-Gen extrem niedrige Triglyzeridwerte aufweisen und selten Herz-Kreislauf-Erkrankungen entwickeln. Das Medikament wurde an 3 Patienten mit Chylomikronämie-Syndrom und Triglyceridwerten im Bereich von 16mmol/l bis 23mmol/l getestet. Unter der Therapie mit ISIS 304801 sanken die Triglycerid-Werte bei allen Patienten auf unter 5.5mmol/l. Ein gleichzeitiger Abfall von Apo C-III im Blut zeigte an, dass die Wirkung tatsächlich über die Ausschaltung des ApoC3-Gens zustande kommt.

Ein weiteres atherogenes Lipoprotein ist Lp(a), welches einen genetischen Grössenpolymorphismus aufweist, dem bei der quantitativen Bestimmung Beachtung geschenkt werden muss. Die Beziehung zwischen LPA Genscores und den Risiken für Subtypen von ischämischem Schlaganfall, PAVK, abdominalem Aortenaneurysma, venöser Thromboembolie, koronarer Herzkrankheit und intrakraniell Aneurysma wurde von Heigadottir et al untersucht (JACC 2012;60:722-729). Eine signifikante Assoziation wurde beim Schlaganfall-Subtyp Atherosklerose grosser Gefässe, bei PAVK, bei abdominellem Aortenaneurysma und bei koronarer Herzkrankheit festgestellt. Lp(a) und LPA Genotypen sind auch mit Aortenklappenkalzifizierung assoziiert. Lp(a) wird durch Niacin (–20%), Östrogene (–25%), Eprotirom (–25%), Apo B Anti sense Oligonucleotid (–25%) PCSK9 (–40%), CETP Inhibitoren (–50%), LDL-Apherese (–70%) und Apo (a) Antisense Oligonucleotid (–80%) gesenkt. Outcome Studien gibt es bislang keine. Abschliessend präsentierte der Referent Ziele und Entwicklungen von Medikamenten zur weiteren Bekämpfung eines persistierenden atherosklerotischen Gefässrisikos.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Workshop 6. State of the art and future of dyslipidemia management, Symposium der AGLA unterstützt von AMGEN/Sanofi, Jahresversammlung der SGK 2015, Zürich.