

# WISSEN AKTUELL

AGLA & CVBG Cardiovascular & Metabolic Research Meeting 2016, Fribourg:

## Kardiovaskuläre Prävention: Kontroversen und Innovationen



Der „Clinicians Afternoon“ am traditionellen Cardiovascular & Metabolic Research Meeting 2016 der Arbeitsgruppen Lipide und Atherosklerose (AGLA) und Vascular Biology (CVBG) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie in Fribourg war dem Thema „Kardiovaskuläre Prävention: Kontroversen und Innovationen“ gewidmet. Die Themen reichten von der Therapie der Inflammation zur Prävention oder Behandlung von Diabetes und Atherosklerose, über die Wirkmechanismen und die Wirksamkeit der PCSK9 Inhibitoren, Aspirin, das Ausmass der Senkung kardiovaskulärer Risikofaktoren bis zu Lipoprotein (a), einem zunehmend wichtigeren kardiovaskulären Risikofaktor.

### Therapeutic targeting of inflammation to prevent or treat diabetes and atherosclerosis

Die EMPA-REG-Studie war eine grosse Überraschung. Sie zeigte eine unerwartet grosse Wirkung bei frühzeitigem Eintritt, wie Prof. Dr. med. Marc Donath, Basel feststellte. Dies steht im Gegensatz zu allen bisherigen Untersuchungen. Diese strebten stets eine Erhöhung der Insulinsensitivität an, was vielleicht nicht der richtige Weg ist.



Prof. Dr. med.  
Marc Donath

Die Insulinresistenz ist ein Schutz für das Gewebe. Die Zellen können einen Überschuss an Nährstoffen nicht verkraften und müssen durch die Insulinresistenz geschützt werden. Bislang wurde die Insulinresistenz stets als Behandlungsziel betrachtet und alle Bemühungen galten der Erhöhung der Insulinsensitivität.

Ein weiterer wichtiger unerwünschter Mechanismus ist die Inflammation. Der metabolische Stress durch Glucose, freie Fettsäuren und LDL-Cholesterin induziert eine Inflammation, führt zum Zelltod und damit zu einer Abnahme der Betazellmasse. Bei Diabetikern sind

die entzündlichen Prozesse besonders dominant. Die Inflammation betrifft dabei sowohl Niere, Auge als auch das kardiovaskuläre System. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Studien mit anti-IL- $\beta$  zur Bekämpfung der Inflammation. Studien mit anti-TNF waren underpowered, aber anti-TNF verbessert den Diabetes auch. In Zukunft wird man über TNF- und IL- $\beta$ -getriebene Krankheiten sprechen und diese entsprechend behandeln, so der Referent. IL- $\beta$  induziert die Insulinsekretion wie kaum etwas anderes und Insulin begünstigt die IL- $\beta$ -Sekretion. Der Referent knüpfte anschliessend an die eingangs erwähnte EMPA-REG Studie an. Mit Empagliflozin wird nicht die Insulinresistenz angegangen. Die Patienten verlieren mit diesem Medikament Glucose und werden vor der Toxizität der Nahrung und ihrer Bestandteile geschützt. Empagliflozin senkt zudem das Körpergewicht und den Blutdruck.

### PCSK9-Hemmer: Wirkmechanismen und Wirksamkeit

PCSK9 ist ein Vertreter der Proteinkonvertasen. Die Wirkung von PCSK9 auf den LDL-Rezeptor ist unabhängig von seiner katalytischen Funktion. Sie erfolgt durch die Bindung an den LDL-Rezeptor, was zu einem verstärkten Abbau des LDL-Rezeptors und damit zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins im Plasma führt. Die Funktion von PCSK9 wurde erstmals durch das Auffinden von 2 Familien mit Hypercholesterinämie, die „Gain-of-function“-Mutationen im PCSK9-Gen aufwiesen, beschrieben. Seitdem wurden zahlreiche Mutationen in diesem Gen entdeckt, darunter auch „Loss-of-function“-Mutationen, die mit einem tiefen LDL-Cholesterinwert und einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten einhergingen, wie Prof. Dr. med. Stephan Krähenbühl, Basel erklärte. Die Beobachtung, dass die LDL-Cholesterinwerte bei PCSK9 Knockout Mäusen weniger als 50% der Werte bei Vergleichsmäusen aufwiesen bestätigte das



Prof. Dr. med.  
Stephan  
Krähenbühl

Konzept, dass die Inhibition der PCSK9 zu tiefen LDL-Cholesterinwerten führt. Dies hat zur Entwicklung von Medikamenten geführt, die PCSK9 als Ziel haben.

Prinzipiell können zur Inhibition von PCSK9 small molecular weight molecules, Antikörper gegen PCSK9 oder miRNA entwickelt werden. Die Vorteile der small molecular weight molecules sind die orale Applikation und die klar definierte chemische Struktur. Nachteile sind mögliche Interaktionen mit andern Medikamenten, off Target Effekte und eventuell toxische Metaboliten. Die Antikörper haben eine lange Halbwertszeit, eine einfache Pharmakokinetik und keine kinetischen Medikamenteninteraktionen, jedoch eventuell unerwünschte lokale und systemische Reaktionen, keine klar definierte chemische Struktur und eine limitierte Gefäßpenetration. Bei den mi RNAs ist die Erfahrung gering, sie müssen meistens auf Organe ausgerichtet sein und müssen in die Zellen eindringen, wie der Referent darlegte. Am weitesten fortgeschritten sind die Antikörper gegen PCSK9. Zwei derartige Produkte (Alirocumab von Sanofi-Aventis und Evolocumab von Amgen) sind in den USA und in Europa zugelassen und befinden sich unmittelbar vor der Zulassung in der Schweiz. Diese Medikamente weisen einen additiven Effekt zur Statintherapie auf und senken die LDL-C Konzentrationen zusätzlich um bis zu 60%. In den Studien wurde Alirocumab alle 2 Wochen appliziert, Evolocumab alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen mit doppelter Dosis. Aufgrund preliminärer Resultate aus grossen Studien und Probanden mit „Loss-of-function“-Mutationen kann mit einer massiven Senkung des kardiovaskulären Risikos durch die Blockade von PCSK9 gerechnet werden. Verträglichkeit und Sicherheit waren bei beiden Medikamenten sehr gut. Es wurden keine Muskelprobleme festgestellt, dagegen werden die neurokognitiven Effekte noch in grösseren Studien untersucht.

## Aspirin

Aspirin ist schmerzstillend und entzündungshemmend, fiebersenkend und aggregationshemmend. Es hemmt irreversibel COX1 und somit die Bildung von Thromboxan A2 in den Plättchen. Es ist seit über 100 Jahren in Gebrauch und stellt eines der beststudierten Medikamente in der Geschichte der Medizin dar, so **Prof. Dr. med. David Conen**, Basel. Während die Metaanalyse der ATT Collaboration (BMJ 2002) eine Risikoreduktion für vaskuläre Ereignisse in der Sekundärprävention von 22% ergab, stellte die gleiche Forschungsgruppe in der Primärprävention nur eine 12% Risikoreduktion fest, die aber signifikant war (ATT Coll. Lancet 2009)

In der Sekundärprävention gehört Aspirin niedrig dosiert zu den Standardmedikamenten, vor allem

- nach akuten Ereignissen, meist in Kombination
  - nach Stentimplantation, meist in Kombination
  - bei Patienten mit manifester Arteriosklerose als Monotherapie
- Studien zur Primärprävention sind die Physicians' Health Study und die Womens' Health Initiative. Die Physicians' Health Study ergab eine signifikante Reduktion des Herzinfarkts, während beim Schlaganfall eine nicht signifikante Risikozunahme festgestellt wurde. In der Womens' Health Initiative senkte Aspirin dagegen das Risiko für Schlaganfall, aber das Risiko für Myokardinfarkt nicht. In den aktuellen Primärpräventionsstudien mit Aspirin wurde kein signifikanter Effekt festgestellt (Ikeda, JAMA 2014).



**Prof. Dr. med. David Conen**

Was hat sich geändert? Es sind andere präventive Therapien dazugekommen (Statine, Blutdruckeinstellung, geringere Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen), die Aspirindosis wurde gesenkt. Die Nebenwirkungen von Aspirin sind gastrointestinale Blutungen (relatives Risiko 1.54), hämorrhagischer Schlaganfall (RR 1.32), relevante extrakranielle Blutung (RR 1.54). In randomisierten Studien senkte Aspirin das Langzeitrisko an einem Kolonkarzinom zu sterben.

Die gleiche Firma hat ein neues Medikament entwickelt (Rivaroxaban, ein direkter Faktor Xa-Inhibitor). Die noch nicht abgeschlossene COMPASS Studie (Aspirin plus Rivaroxaban vs Aspirin allein) wird zeigen, ob Aspirin zusätzlich noch gebraucht wird.

Aspirin ist bis auf Weiteres indiziert in der kardiovaskulären Sekundärprävention. In der Primärprävention ist die Indikation weniger klar. Je höher das Gesamtrisiko desto grösser ist der wahrscheinliche Nutzen von Aspirin. Fraglich ist der Effekt auf das Karzinomrisiko. Eine individualisierte Entscheidungsfindung ist notwendig, fasste der Referent zusammen.

## Bis wohin sollen die kardiovaskulären Risikofaktoren bei Älteren gesenkt werden?

In den neuen Guidelines werden häufig die Zielwerte gesenkt. Beispiel dafür sind Cholesterin, TSH, Ferritin und weitere. Sollen wir



**Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi**

diese Empfehlungen anwenden? Die Folge ist, dass mehr Patienten behandelt werden müssen. Ist dies gerechtfertigt? Wie sollen wir mit diesen häufigen Fragen in der klinischen Praxis umgehen? so **Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi**, Bern. Beispiele für eine Senkung der Zielwerte sind LDL-Cholesterin in der Primärprävention (sollen wir die neuen US Guidelines anwenden?). Beispiel für eine Erhöhung der Zielwerte sind Diabetes und Hypertonie. Können wir diese Guidelines bei multimorbiden Patienten

anwenden? Bis zu welchem Alter sollen wir Statine geben? Dies einige Fragen, die uns heute im Zusammenhang mit Risikofaktoren im Alter beschäftigen. Der Referent weist auf die US Guidelines zur Cholesterinsenkung hin, die eine Behandlung praktisch eines jeden Probanden empfehlen. Auf der Gegenseite die Empfehlungen des Swiss Medical Boards, welches eine Behandlung erst ab einem Risiko von 10% empfiehlt, was Frauen gänzlich ausschliesst und bei Männern nur Raucher mit Hypertonie und Hypercholesterinämie einschliessen würde.

Die Ziele für den Blutdruck haben sich in den Guidelines nach verschiedenen Studien zu höheren Zielwerten geändert. Neu werden generell Werte <140/90mmHg empfohlen, bei über 80 Jährigen Behandlung nur wenn der systolische Blutdruck  $\geq 160$ mmHg ist. Für multimorbide Ältere sind neue Studien notwendig. Diese werden mit dem Nationalfonds-Projekt 74 abgedeckt.

Sollen die Blutdruckzielwerte nach der SPRINT Studie gesenkt werden? SPRINT hat Zielwerte <120mmHg mit <140mmHg verglichen und eine 25% Senkung für kardiovaskuläre Ereignisse im primären Endpunkt und eine 27% Reduktion der Gesamtmortalität festgestellt. Die Studie wurde wegen der starken Risikoreduktion frühzeitig abgebrochen.

Limitation für die Anwendung von Guidelines:

Wenige Patienten mit Komorbiditäten in den Studien eingeschlossen; die randomisierten Studien der letzten 15 Jahre haben in 63% multimorbide Patienten ausgeschlossen, nur 2% haben diese explizit ein-

geschlossen. 60% der Erwachsenen über 65 Jahre weisen aber  $\geq 2$  Krankheiten auf. Die vorhandene Evidenz bezieht sich meistens nicht auf die Mehrzahl der Patienten und nicht auf die Gesamtbevölkerung. Die Behandlung mit Pravastatin bei älteren Patienten (bis 82 Jahre) wurde in der PROSPER Studie untersucht. Es wurde eine Reduktion kardialer Ereignisse in der Sekundärprävention festgestellt, jedoch keine Reduktion der Schlaganfälle. In der Primärprävention war die Wirkung nicht signifikant. Die Resultate deuten daraufhin, dass es keine Altersbeschränkung für Statine gibt. Bei multimorbiden nicht heilbaren Patienten ergab der Statinstopp keine Abnahme der Lebenserwartung, wobei allerdings kürzlich aktive kardiovaskuläre Krankheit ausgeschlossen war.

In der Studie OPERAM wird untersucht, ob die Reduktion der Polypharmazie die Outcomes bei multimorbiden Patienten verbessert. Koordinator ist Prof. N. Rodondi.

Die Schussfolgerungen des Referenten waren:

Neues Paradigma: „The lower ist nicht immer the better“. Guidelines müssen adaptiert werden. Nach MI LDL-C Zielwert  $< 1.8 \text{ mmol/l}$  oder  $> 50\%$  Reduktion, aber Adaptation nach Alter und Komorbiditäten. LDL-C in der Primärprävention: Lifestyle als Hauptmassnahme (von AGLA seit 2014).

Neues Ziel für HbA1c  $< 7\%$ , weniger restriktiv bei Komorbiditäten. Blutdruck  $< 140/90$ , bei über 80 Jährigen SBP  $\geq 160 \text{ mmHg}$ . Neue Studien bei multimorbiden Älteren: NFP74



Prof. Dr. med. François Mach

### Lipoprotein(a)

Ein Drittel bis die Hälfte aller Herzinfarkte geschehen bei Patienten mit LDL-C Werten unter  $3.4 \text{ mmol/l}$ . In den Guidelines für Primärprävention ist dies der Zielwert für LDL-C. Es besteht ein Bedarf an weiteren Risikofaktoren, so

Lipoprotein (a), Lp(a), wurde 1963 erstmals beschrieben und 1987 wurde das für Apolipoprotein (a) kodierende Gen kloniert. Lp(a) besteht aus einem LDL-Teil und einem Apo(a)-Teil, der dem Plasminogen gleicht, aber eine vari-

able Anzahl von Kringle IV und einen entsprechenden Grössenpolymorphismus aufweist. Im Kringle V weist Apo (a) im Gegensatz zu Plasminogen eine Mutation an der Spaltungsstelle auf, weshalb es nicht in eine aktive (Plasmin) Form gespalten werden kann. Zwischen der Grösse der Apo (a) Isoform und der Plasmakonzentration gibt es eine inverse Korrelation. Aufgrund des LDL-Anteils ist Lp(a) atherogen aufgrund des Plasminogenanteils ist es potenziell thrombogen.

Lp(a) bindet an Proteoglykane und kann Makrophagen aktivieren. Trotz seines Apo B-Anteils wird es nicht über den LDL-Rezeptor abgebaut. Die Clearance erfolgt über die Niere. Bei Niereninsuffizienz ist Lp(a) erhöht. Lp(a) ist ein Akute-Phase-Protein. Leberinsuffizienz und Alkoholkonsum gehen mit erniedrigten Plasmawerten einher. Lp(a)-Werte sind abhängig von der Ethnizität. Schwarze und Asiaten haben höhere Werte als Weisse.

In verschiedenen epidemiologischen Studien und Metaanalysen hat sich Lp(a) als wichtiger unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten erwiesen.

Massnahmen zur Senkung von Lp(a) sind: Thyroxin 10–25%, Schwangerschaft 2–3fache Erhöhung, Estrogene 37%, Progesteron 3–5%, Tamoxifen 35%, Tibolon 35%, Raloxifen 18%, Testosteron 30–40%, anabole Steroide 60–70%, ACTH 30–40%. Nikotinsäure 30–35%, Bezafibrat bis 39%, Statine inkonsistent (eher Zunahme), L-Carnitin 10–20%, N-Acetylcystein kontrovers, Acetylsalicylsäure 10–20%, LDL-/Lp(a)-Apherese 50–80%, PCSK9 Inhibitoren bis 35%. Mit anti-Sense Apo (a) sind Senkungen in der Grössenordnung von 80% zu erwarten.

Mit geschätzten 20% der Weltbevölkerung, welche erhöhte Lp(a)-Werte aufweist und einer grossen noch unbehandelten kardiovaskulären Last ist zu erwarten, dass künftig Lp(a) nicht nur gemessen, sondern auch behandelt wird, um das kardiovaskuläre Risiko dieser Personen weiter zu senken, so die Schlussbetrachtung des Referenten.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: AGLA & CVBG Cardiovascular & Metabolic Research Conference, Clinicians Afternoon, Fribourg 16. und 17. Januar 2016.

## ANKÜNDIGUNG



Vol. 6 – Ausgabe 2 – März 2016

### Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

- FORTBILDUNG** ➔ Aneurysmen – Erkrankung der grossen Gefässe
- ➔ Neue anti-inflammatorische Therapien
- Erektile Dysfunktion und KHK
- KONGRESS** ➔ AHA-Jahrestagung, Orlando – Teil 2