

LDL-Cholesterin schon früh und dann lebenslang tief halten

Lipide und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die lebenslange Exposition mit erhöhten Konzentrationen von «Low-Density»-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Therapie mit Statinen hat sich zusammen mit Ernährungsmodifikation, körperlicher Betätigung und Rauchverzicht auf Bevölkerungsebene als hoch effektiv erwiesen, um die mit der Hyperlipidämie assoziierte Krankheitslast zu reduzieren.

THE LANCET

Trotz konsistenter biologischer, genetischer sowie epidemiologischer Daten und der Evidenz aus randomisierten klinischen Studien bestehen hinsichtlich LDL-Cholesterin-Messung, Screening und Nutzen-Risiko-Verhältnis der ver-

schiedenen das LDL-Cholesterin senkenden Therapien Diskrepanzen zwischen nationalen Guidelines und klinischer Praxis.

Im ärztlichen Alltag ist das LDL-Cholesterin ein sehr wichtiges Molekül, da erhöhte Konzentrationen in epidemiologischen Studien sehr zuverlässig mit Myokardinfarkten und tödlichen Gefässereignissen korrelieren. Oft spielen bei früh exzessiv erhöhten LDL-Cholesterin-Spiegeln defekte LDL-Rezeptoren als Folge genetischer Mutationen eine Rolle. Bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie betrifft dies nur eine defekte Kopie des LDL-Rezeptors und führt zu Myokardinfarkten oder Schlaganfall in der vierten oder fünften Lebensdekade, bei der homozygoten Form, in der jeweils beide Kopien des LDL-Cholesterin-Rezeptors betroffen sind, können diese oft verheerenden kardiovaskulären Ereignisse schon im Teenager- oder frühen Erwachsenenalter vorkommen.

Merksätze

- ❖ LDL-Cholesterin ist eine grundlegende Determinante des vaskulären Risikos und ein kausaler Faktor bei atherothrombotischen Vorgängen.
- ❖ Daten aus vielen randomisierten, plazebokontrollierten Studien zeigen, dass die LDL-Cholesterin-Senkung mit Statinen sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention eine sichere und sehr effektive Methode zur Senkung des Risikos für Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskuläre Todesfälle ist.
- ❖ Dennoch bleiben offene Fragen; sie betreffen die beste Messmethode für die LDL-Funktionalität, die Notwendigkeit der LDL-Cholesterin-Messung vor und während der lipidsenkenden Therapie, das noch sichere Ausmass der LDL-Cholesterin-Senkung sowie die Frage, ob alle lipidsenkenden Wirkstoffe auch das vaskuläre Risiko vermindern.
- ❖ In näherer Zukunft werden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Studien mit harten Endpunkten für verschiedene neuartige therapeutische Möglichkeiten vorliegen, die das LDL-Cholesterin deutlich tiefer zu senken vermögen, als dies heute mit den Statinen allein erreichbar ist.
- ❖ Aus biologischer Sicht sind von einer lebenslangen, früh einsetzenden LDL-Cholesterin-Senkung die grössten absoluten Risikoreduktionen zu erwarten; daher sollten Ernährungs- und Lebensstilinterventionen schon in der Jugend und im frühen Erwachsenenalter aggressiv propagiert werden.

Wann und wie soll man die Lipidfraktionen bestimmen?

Im Rahmen eines allgemeinen Screenings kann die LDL-Cholesterin-Konzentration anhand der Friedewald-Gleichung indirekt abgeschätzt werden. Wenn die Triglyzeride erhöht sind, führt dies jedoch zu einer zu tiefen Kalkulation, ebenso bei sehr hohen HDL-Cholesterin-Werten. Eine genauere Option ist daher die direkte LDL-Cholesterin-Messung. Im Vergleich zu Nüchternkonzentrationen ergeben die nicht nüchtern gemessenen Lipidspiegel eine ähnlich gute Vorhersage des Risikos künftiger kardiovaskulärer Ereignisse. Daher muss man heute nicht mehr auf den Nüchternwerten bestehen.

Zu mehr Diskussionen gibt immer noch die Aussagekraft weiterer Lipidmessungen Anlass, die über die routinemässige Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin-Bestimmung hinausgehen. Theoretisch müsste die Messung von Apolipoprotein B und spezifischer LDL-Partikelgrössen die prädiktive Aussagekraft verbessern. Gemäss einer Metaanalyse mit 165 000 Teilnehmern war jedoch der Zusatznutzen der Apolipoprotein-B-Bestimmung nur gering. Ähnliche Beobachtungen ergaben sich auch in Studien bei mit Statinen behandelten Patienten, bei denen das Restrisiko mit den LDL-, Non-HDL-Cholesterin-, Apolipoprotein-B- und Lipoprotein(a)-Konzentrationen korrelierte. Unter Statintherapie korreliert jedoch das verbliebene Risiko weniger eng mit den HDL-Cholesterin-Werten als mit der Anzahl der HDL-Partikel.

Viele Einschränkungen im Zusammenhang mit der LDL-Cholesterin-Messung können vermieden werden, wenn für Screeningzwecke und zur Therapieüberwachung die Non-

HDL- anstelle der LDL-Cholesterin-Spiegel bestimmt werden. Da diese Bestimmung mittels Gesamt- und HDL-Cholesterin einfach ist, fällt auch die Kostenberechnung günstig aus.

Kann das LDL-Cholesterin Patienten identifizieren, die von einer Statintherapie profitieren werden?

In der umfassenden Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration reduzierten Statine das Risiko für schwerwiegende Koronarereignisse um 24 Prozent pro erzielte 1-mmol/l-Reduktion des LDL-Cholesterins, dasjenige für Schlaganfall um 15 Prozent und das für koronare Revas-kularisationen um 24 Prozent. Das Ausmass dieses Nutzens ist für Frauen und Männer, Raucher und Nichtraucher sowie ältere und jüngere Patienten und alle Risikoniveaus bei Übergewicht, Blutdruck und Glukosespiegel ähnlich. Zwar haben einzelne Studien und Metaanalysen eine geringfügige Erhöhung des Diabetesrisikos unter Statinen gefunden, die kardiovaskulären Nutzen machen diesen Nachteil jedoch mehr als wett. Statine gelten daher bei Diabetikern als Mittel der Wahl zur Verhütung makrovaskulärer Ereignisse. Potente Statine, die jetzt in den US-amerikanischen und europäischen Guidelines befürwortet werden, können bei gewissen Patienten zu einer Rückbildung der Koronarsklerose führen.

In Metaanalysen zur Statintherapie waren die relativen Risikoreduktionen bei Patienten mit tieferem absolutem Risiko höher als bei solchen mit höherem Risiko. Dies stimmt mit der biologischen Überlegung überein, dass eine Hemmung der LDL-Cholesterin-Synthese frühzeitig im Krankheitsverlauf einen besseren Schutz bietet als eine verzögert einsetzende Therapie. Entsprechend waren auch die einzigen Statinstudien, die keinen klaren Therapienutzen nachweisen konnten, solche bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz, bei denen das absolute kardiovaskuläre Risiko sehr hoch ist. Die Diskrepanz zwischen LDL-Cholesterin als biologisch essenziellem Mediator der Atherosklerose einerseits und der relativ bescheidenen Bedeutung von LDL-Cholesterin als Biomarker des absoluten Risikos andererseits erklärt, weshalb die relative Risikoreduktion unter Statinen nicht mit dem LDL-Cholesterin-Ausgangswert korreliert.

Die verschiedenen Guidelines auf beiden Seiten des Atlantiks stellen für die Indikationsstellung zur Statinbehandlung übereinstimmend auf das errechnete absolute kardiovaskuläre Risiko ab. Allerdings gibt es keinen global verwendeten Risikoscore. Die bisher grösste Primärpräventionsstudie mit Statinen (Rosuvastatin in JUPITER) benutzte den Entzündungsmarker hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP). Andere Ansätze sind die Berechnung einer individualisierten Number Needed to Treat (iNNT), welche die bekannten Nutzen mit individuell gewichteten Risiken zu kombinieren versucht, oder eine generelle Behandlungsempfehlung für Individuen über 55 Jahre. Hier besteht noch grosser Forschungsbedarf, denn die Prozentsätze der Patienten, für die eine Statintherapie empfohlen wird, variieren noch beträchtlich.

Sind die unter Statinen erreichten LDL-Cholesterin-Zielwerte für die klinische Praxis relevant?

Dieser Punkt hat in jüngerer Zeit für ausgiebige Kontroversen gesorgt, nachdem die US-amerikanischen Guidelines

spezifische Zielwerte für LDL-Cholesterin (z.B. 1,8 mmol/l) zugunsten einer Therapieempfehlung zu Statinen hoher Intensität für Hochrisikopatienten ausgegeben haben. Dennoch messen viele Ärzte weiterhin das LDL-Cholesterin unter Statinbehandlung, und sei es nur, um einen Hinweis auf die Therapieadhärenz zu haben. Europäische Guidelines geben weiterhin Therapiezielwerte in Funktion des absoluten Risikos an.

Sind die antiinflammatorischen Effekte der Lipidsenkung für die klinische Praxis relevant?

Entzündungsvorgänge spielen in allen Stadien der Atherothrombose eine fundamentale Rolle. Von den Statinen ist bekannt, dass sie neben der lipidsenkenden auch eine entzündungshemmende Wirkung besitzen. In den meisten Behandlungsstudien, in denen die hsCRP-Werte basal und unter Therapie gemessen wurden, hatten diejenigen Patienten mit den ausgeprägtesten hsCRP-Reduktionen auch das geringste Risiko für rezidivierende vaskuläre Ereignisse. In zwei Studien, in denen die Atheromprogression mittels endovaskulären Ultraschalls erfasst wurde, wurde das Fortschreiten der Gefässveränderung bei gleichzeitig tiefem hsCRP und LDL-Cholesterin verringert. In der JUPITER-Studie zur Primärprävention wurden Myokardinfarkt, Schlaganfall und die Gesamtmortalität auch bei Individuen mit erhöhtem hsCRP reduziert, die sich aufgrund ihrer schon tiefen LDL-Cholesterin-Spiegel nicht für eine Lipidsenkung qualifiziert hätten. Wie in den Sekundärpräventionsstudien zeigten auch in JUPITER diejenigen Teilnehmer bessere klinische Ergebnisse, die unter dem Statin tiefere hsCRP-Werte erreichten. Obwohl die derzeitigen US-amerikanischen und kanadischen Guidelines den Einsatz eines hsCRP-Screenings in Situationen mit unsicherer Risikoeinschätzung befürworten, bleibt der Nutzen einer Überwachung des Entzündungsparameters unter Statinbehandlung kontrovers. Die einzige evidenzbasierte Antwort auf anhaltend erhöhte hsCRP-Werte unter Therapie müsste in einer Erhöhung der Dosis oder dem Wechsel auf ein potenteres Statin bestehen.

Soll man überhaupt noch andere Lipidsenker als die Statine einsetzen?

Statine sollten eine Ergänzung von Ernährungs- und Lifestyle-Interventionen sein. Nicht alle Patienten vertragen Statine, und diese sind während der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Patienten mit familiärer Hyperlipidämie kommt auch die Kombination eines Statins mit einem anderen Lipidsenker in Betracht. Zu den zugelassenen pharmakologischen Alternativen gehören gallenbindende Austauschharze, die systemisch nicht absorbiert werden und daher in der Schwangerschaft angewendet werden können, Fibrate, die hauptsächlich die Triglyzeride senken und das HDL-Cholesterin erhöhen, Niacin, das LDL-Cholesterin-Spiegel leicht zu senken vermag, der Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib sowie Omega-3-Fettsäuren-Supplemente. Diese Lipidsenker können die Lipidprofile bei vielen Patienten eindeutig günstig beeinflussen, die bisherigen Studien zu den klinischen Outcomes ergaben aber wenig Evidenz zugunsten einer Anwendung als Monotherapie oder als Adjuvans zu Statinen bei der Allgemeinbevölkerung. Verschiedene Studien brachten Enttäuschungen (AIM-HIGH und HPS-2-Thrive für

Genetische Prädisposition zu erhöhtem LDL-Cholesterin mit Aortenklappenverkalkung und Aortenstenose assoziiert

Plasma-LDL-Cholesterin (LDL-C)-Werte zeigten in Beobachtungsstudien eine Korrelation zur Aortenstenose. In randomisierten Studien bei Patienten mit bestehender Aortenstenose erzielten Lipidsenker jedoch keine Verlangsamung der Krankheitsprogression. An den Daten der Malmö Diet and Cancer Study wurde nun mit der Mendelian-Randomization-Methode untersucht, welchen Einfluss genetische Daten auf die Assoziation zwischen LDL-C, HDL-C oder Triglyzeriden und Aortenklappenerkrankung haben. Endpunkte waren das Aortenklappenkalzium, gemessen mittels quantifizierter Computertomografie, sowie die Häufigkeit einer neu auftretenden Aortenstenose. Diese wurden in Beziehung gesetzt zu einem gewichteten genetischen Risikoscore, der die Veranlagung zu erhöhten Plasmalipiden abbildet. In der Malmö-Studie entwickelten 17 von 1000 Teilnehmern über einen Zeitraum von 16,1 Jahren eine Aortenstenose, und 7 von 1000 benötigten einen Aortenklappenersatz. Plasma-LDL-C, nicht aber HDL-C oder Triglyzeride, waren signifikant mit einer neu aufgetretenen Aortenstenose assoziiert. Eine genetische Prädisposition zu erhöhtem LDL-C war sowohl mit dem Vorhandensein von Aortenklappenkalk als auch mit der Inzidenz der Aortenstenose assoziiert. Dies stützt die Vorstellung, dass zwischen LDL-C und Aortenklappenerkrankung eine kausale Beziehung besteht. Ob in einer LDL-C-Risikokonstellation eine frühere Therapie eine Aortenklappenerkrankung verhindern könnte, sollte künftig erforscht werden.

Smith JG et al. for the Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE) Extracoronary Calcium Working Group: Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. JAMA. Published online October 26, 2014.

Niacin, FIELD und ACCORD für Fenofibrat, VA-HIT für Gemfibrozil). Die Datenlage zu den Omega-3-Fettsäure-Supplementen ist hochgradig widersprüchlich. In ENHANCE war für Ezetimib keine positive Beeinflussung des Surrogatendpunkts der mittleren Karotis-intima-Dicke nachzuweisen. Daher werden die Resultate bei den klinischen Endpunkten der IMPROVE-IT-Studie mit Ezetimib respektive Placebo und Simvastatin mit Spannung erwartet. In SHARP bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnte die Kombination von Simvastatin und Ezetimib die Ereignisraten senken.

Was wird die Zukunft jenseits der Statine bringen?

Zu den Therapieansätzen, welche zwar eine LDL-Cholesterin-Senkung, nicht aber eine Reduktion vaskulärer Ereignisse bewirkten, gehören die postmenopausale Hormonersatztherapie und die CETP-Hemmer Torcetrapib und Dalcetrapib. Ob dies daran liegt, dass die Statine eben auch antiinflammatorische Wirkungen aufweisen, ist noch hypothetisch. Vielleicht können auch verschiedene Wirkstoffe innerhalb derselben Wirkstoffklasse unterschiedlichen klinischen Nutzen erzielen. Zwei weitere CETP-Hemmer, Anacetrapib und Evacetrapib, die das LDL-Cholesterin senken und das HDL-Cholesterin anheben, werden derzeit in Phase-III-Studien geprüft.

Im bevorzugten Verfahren als «orphan drugs» hat die US-amerikanische FDA kürzlich Mipomersen und Lomitapid bei der seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie zugelassen. Mipomersen ist ein einsträngiges «Antisense»-Oligonukleotid, das sich an einen kurzen Bereich der für Apolipoprotein B kodierenden Boten-RNA legt. So kommt es zu einer geringeren Sekretion von VLDL in die systemische Zirkulation. In den bisherigen drei Phase-III-Studien bewirkte Mipomersen eine mittlere LDL-Cholesterin-Reduktion von 20 bis 35 Prozent. Lomitapid ist ein Hemmer des mikrosomalen Triglyzeridtransportproteins (MTP) und reduziert ebenfalls das zirkulierende LDL-Cholesterin über eine Hemmung der hepatischen VLDL-Produktion. Die Zulassung von Lomitapid erfolgte auf Basis von zwei offenen Studien bei 35 Individuen mit der seltenen Fettstoffwechselstörung, die schon Statine einnahmen. Die Kombination mit Lomitapid brachte eine LDL-Cholesterin-Reduktion von 40 bis 50 Prozent.

Als besonders vielversprechendes Ziel für eine zusätzliche LDL-Cholesterin-Senkung gilt heute die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). Das Protein wird von Leberzellen gebildet und bindet am LDL-Rezeptor, wodurch dieser ins Zellinnere verlagert und dann lysosomal abgebaut wird. Monoklonale Antikörper gegen PCSK9 führten in zahlreichen Phase-II-Studien zu grossen Reduktionen des Plasma-LDL-Cholesterins sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Statinen. Dies gilt als wichtig, da Statine indirekt zu einer PCSK9-Erhöhung führen. Zusätzlich reduziert die PCSK9-Hemmung auch Lipoprotein(a). Zunächst dürften monoklonale PCSK9-Antikörper bei schweren vererbten Hyperlipidämien zum Einsatz kommen. Für eine breitere Anwendung müssen zuerst Resultate grosser Studien mit klinischen Endpunkten wie Reduktion von Gefässereignissen und Daten zur Sicherheit vorliegen. Diese haben eben erst begonnen. ❖

Halid Bas

Ridker PM: LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. Lancet 2014; 384: 607-617.

Interessenkonflikte: PM Ridker deklariert mannigfache Verbindungen zu Pharmafirmen und war Miterfinder von Patenten zum Einsatz von Entzündungsbiomarkern bei kardiovaskulären Krankheiten und Diabetes.