

Je tiefer, desto besser

«Plasma-LDL hat in Gefässen nichts zu suchen»

LDL-Cholesterin in den Blutgefässen richtet nur Schaden an, führt zu Atherosklerose und erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse – LDL in den Gefässen braucht es daher nicht, sagte Prof. François Mach am Cardiology Update in Davos. Diese Haltung wird sich in den nächsten Guidelines der europäischen Gesellschaft für Kardiologie ESC vermutlich niederschlagen, an denen er mitarbeitet.

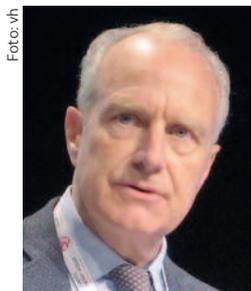


Foto: vh
Prof. François Mach

Der Zusammenhang ist klar und in zahlreichen Untersuchungen belegt: Überschüssiges LDL-Cholesterin führt früher oder später zu atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Ereignissen; bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie noch viel früher als bei Patienten ohne diese Störung, erklärte Mach. Aus den grossen randomisierten, kontrollierten Studien geht hervor, dass sich das Risiko für grössere kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt oder Tod durch KHK, Hirnschlag, oder koronare Revaskularisationen) pro mmol/l Reduktion des LDL-Cholesterins um etwa ein Viertel pro Jahr senken lässt (1).

Auf nicht vaskuläre Todesursachen hat die LDL-Reduktion dagegen keinen Einfluss, auch keinen negativen (1). Eine Statin-Langzeittherapie sei bemerkenswert sicher, der Nutzen wiege die potenziellen Risiken wie Muskelsymptome, möglicher Diabetes mellitus bei vorhandenem metabolischem Syndrom oder sehr seltene klinische Leberschädigung bei weitem auf, wie Mach in einem klinischen Update für die ESC festhielt (2). Eine aktuelle Metaanalyse über 28 grosse Statinstudien mit 186 854 Patienten zeigte zudem altersunabhängig eine signifikante Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen. Einzig bei über 75-Jährigen ohne vorbestehende Verschlusskrankheit war der Nutzen nicht mehr gleich stark erkennbar (3).

Wird der LDL-Spiegel mithilfe von PCSK-9-Hemmern zusätzlich zu Statinen weiter reduziert, sinkt die kumulative Inzidenz von schweren kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Statin/Ezetimibe immer noch um weitere 15 Prozent, wie in den beiden PCSK-9-Hemmer-Studien zu Evolocumab (FOURIER) und Alirocumab (ODYSSEY OUTCOME) zu sehen war (4, 5). Die FOURIER-Studie legt den Schluss nahe, dass mit sinkenden LDL-Cholesterinwerten die Risikoreduktion umso grösser wird: Bei LDL-Werten zwischen 1,3 und 0,5 mmol/l betrug die Risikoreduktion 15 Prozent und bei Werten < 0,5 mmol/l 24 Prozent. Dies mit einem sehr verträglichen Sicherheitsprofil, befürchtete Beeinträchtigungen der kognitiven Funktion traten nicht ein (6).

Babys haben viel weniger

Während ein Mensch ein Gesamtcholesterin von < 5,2 mmol/l aufweist, liegen die Werte bei Säugetieren wie Elefanten, Bären und Pferden weit darunter. Der Mensch sei die einzige Spezies, die Atherosklerose entwickelt, so Mach.

LDL-Cholesterinwerte von nach heutigen Grenzwerten optimalen < 2,6 mmol/l bei Erwachsenen sind aber nicht von Geburt an auf diesem Niveau. Ein neugeborenes Kind weist einen Wert um etwa 0,6 mmol/l auf, um mit den weiteren Jahren kontinuierlich anzusteigen: Im Alter von 1 Jahr liegen die Werte bei etwa 1,63, mit 12 Jahren bereits bei etwa 2,1 mmol/l. Ein idealer Zielwert für Erwachsene läge demnach etwa zwischen 1 und 2 mmol/l (40–80 mg/dl), erklärte Mach.

Interessanterweise sind die LDL-Werte bei Neugeborenen von Müttern mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie, hohen Triglyceridspiegeln oder hohem Gesamtcholesterin höher als bei Müttern ohne jeweilige Störung (7).

Guidelines werden angepasst

Vor dem Hintergrund dieser neuen Erkenntnisse werden die europäischen Guidelines bald ändern. Momentan liegt der LDL-Cholesterin-Zielwert bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko bei < 1,8 mmol/l oder der Hälfte des Werts, wenn er zwischen 1,8 und 3,5 mmol/l liegt. In den

KURZ & BÜNDIG

- ▶ LDL-Cholesterin in den Gefässen führt zu Atherosklerose.
- ▶ Der Nutzen einer Statintherapie überwiegt das Risiko bei Weitem.
- ▶ LDL-Cholesterin ist bei Kindern viel tiefer.

neuen amerikanischen Guidelines wurde unter anderem die Risikostratifizierung angepasst. Neu werden auch bei ihnen Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko unterschieden. In Polen geht man sogar noch weiter: Hier werden Patienten mit extrem hohem Risiko (Zielwert < 0,9 mmol/l), sehr hohem Risiko (Zielwert < 1,4 mmol/l) und hohem Risiko (Zielwert < 1,8 mmol/l) unterschieden und auf die Zielwerte hin behandelt (10). Es ist anzunehmen, dass auch die Veränderungen in den europäischen Guidelines in diese Richtung gehen werden. Am europäischen Herzkongress werden sie vorgestellt, so Mitautor Mach.

Momentan gelten für die Schweiz gemäss AGLA (Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose) folgende Empfehlungen:

▲ Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko: LDL-C-Zielwert < 1,8 mmol/l. Therapie: hochwirksames Statin (Atorvastatin, Rosuvastatin) plus Ezetimibe bei ungenügendem Erfolg. Bei klinischer atherosklerotischer Erkrankung und anhaltend hohen LDL-Werten (> 3,5 bzw. > 2,6 mmol/l) kann der Einsatz von PCSK-9-Hemmern (Evolocumab, Alirocumab) erwogen werden.

▲ Hohes kardiovaskuläres Risiko: LDL-C-Zielwert < 2,6 mmol/l. Therapie: hochwirksames Statin (Atorvastatin, Rosuvastatin) plus Ezetimibe bei ungenügendem Erfolg. Ohne klinische atherosklerotische Erkrankung und anhaltend hohen LDL-Werten kann der Einsatz von PCSK-9-Hemmern (Evolocumab, Alirocumab) bei familiärer Hypercholesterinämie erwogen werden.

▲ Moderates kardiovaskuläres Risiko: Zielwert < 3 mmol/l. Therapie: Statin erwägen. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Is plasma LDL-cholesterol necessary?», *Cardiology Update*, 16. bis 20. Februar 2019 in Davos.

Referenzen:

1. Collins R et al.: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–2561.
2. Mach F et al.: Eur Heart J 2018; Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39: 2526–2539.
3. Armitage J et al.: Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407–415.
4. Sabatine MS et al.: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
5. Schwartz GG et al.: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.
6. Giuliano RP et al.: Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633.
7. Sudharshana Murthy KA et al.: Neonatal lipid levels – can they be a benchmark for lipid lowering in adults? *Asian J Pharm Clin Res* 2014; 7: 165–168.
8. Catapano AL et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
9. Grundy S et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2018; Epub ahead of print. doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003.
10. Szymanski FM et al.: Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland – Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J* 2018; 26: 655–665.