

## Prevention Summit 2018



### Lipidstoffwechsel und Behandlungsrichtlinien

Am 14. Juni fand der Prevention Summit unter der Organisation des «Zurich Heart House» im Careum statt. Das Ziel des ausserordentlich gut besuchten Symposiums war es, einen aktuellen Überblick über wirkungsvolle präventive Massnahmen in der Kardiologie - mit einem speziellen Fokus auf die Lipide - zu verschaffen. Dabei wurden die Themen Lipidstoffwechsel und Behandlungsrichtlinien, Lipidmanagement und neue Therapien, sowie Neues in der kardiovaskulären Prävention behandelt. Der folgende Bericht stellt eine Auswahl der entsprechenden Themen dar.

#### Cholesterinhypothese und ihre klinische Bedeutung Atherosklerose typisch für den Menschen

Cholesterin während der Evolution, Cholesterin Schicksal oder Life Style? Die Cholesterinhypothese geht zurück auf den Pathologen Rudolf Virchow, der den Satz prägte «Atherosklerose ist eine chronische Inflammation der Gefässe, die durch Cholesterin induziert ist», stellte **Prof. Dr. med. Thomas Lüscher**, London und Zürich, fest. Der Referent wies zunächst auf die Cholesterinspiegel bei Tieren hin, die im Vergleich zum Menschen wesentlich tiefere Werte aufweisen. Der Mensch ist das einzige



Lebewesen, welches hohe Cholesterinwerte aufweist und einen Herzinfarkt macht. Atherosklerose ist aber nicht eine Krankheit moderner Menschen und ihres Lebensstils, wie die HORUS-Studie zeigte. In dieser Studie wurden Mumien aus 4 verschiedenen geographischen Regionen und einer Zeitspanne über mehr als 4000 Jahre mit Ganzkörper CT Scans untersucht und festgestellt, dass Atherosklerose in präindustriellen Populationen aller 4 Regionen vorhanden war. Zudem war das Todesalter positiv mit dem Vorkommen der Atherosklerose assoziiert. Dies deutet auf eine eher grundlegende Prädisposition für diese Krankheit beim Menschen hin, wie der Referent feststellte.

#### Cholesterin und Entzündung

Der Referent wies auf die Inflammation als ein auslösendes Element der Atherosklerose hin. So konnte er mit Mitarbeitern nachweisen, dass die Konzentrationen von Interleukin-6 und Serum Amyloid A am Ort der koronaren Okklusion erhöht waren, während CRP, das in der Leber gebildet wird, keine erhöhten Werte aufwies. Die Thromben sind voll von Entzündungszellen. Die Entzündung selbst verursacht auch Koagulation. Es stellt sich die Frage, ob die Entzündung durch Cholesterin induziert ist oder ob sie direkt wirkt? Lipide und Inflammation scheinen zumindest teilweise über unabhängige Stoffwechselwege zu wirken. Die Inflammation läuft über das Inflammasom, ein zytosolischer Proteinkomplex in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, der durch Bestandteile von Bakterien oder durch Harnsäure- oder Cholesterinkristalle aktiviert wird. Eine Vielzahl autoinflammatorischer Erkrankungen

wie beispielsweise chronische Darmentzündungen, Diabetes oder Atherosklerose lassen sich auf Fehlfunktionen des Inflammasoms zurückführen. Hierbei kommt es zu einer permanenten Aktivierung dieses Proteinkomplexes, zur Ausschüttung von Zytokinen und letztendlich zur Produktion von CRP in der Leber, welches als Inflammationsmarker in der Praxis gemessen wird.

#### Das residuelle Risiko

Man unterscheidet zwischen einem residuellen Cholesterinrisiko und einem residuellen inflammatorischen Risiko. Ein Patient mit bekannter kardiovaskulärer Krankheit, einem LDL-C Wert von 2.8 mmol/l und einem hsCRP-Wert von 1.8 mg/l weist ein residuelles Cholesterinrisiko auf, während der gleiche Patient mit einem LDL-C Wert von 1.15 mmol/l und einem hsCRP von 3.8 mmol/l ein residuelles Inflammationsrisiko aufweist.

#### Das lebenslange Risiko

Der Referent wies auf die Unterschiede in der pharmakologischen Cholesterinsenkung und der entsprechenden Risikosenkung bei Patienten im Alter von über 55 Jahren hin und den genetischen Mutationen, die zu lebenslang erhöhten aber auch erniedrigten Cholesterinwerten führen und einen entsprechend viel grösseren Effekt haben. Neben den Mutationen im LDL-Rezeptorgen gibt es solche im Gen von PCSK9, einem weiteren Regulator der Cholesterinwerte. Nonsense-Mutationen im PCSK9 Gen gehen mit sehr tiefen LDL-C Werten von <0.5 mmol/l einher und sind auch mit einer wesentlich tieferen Rate an kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Anhand der GLAGOV-Studie, in der zusätzlich zu Statin der PCSK9 Hemmer Evolocumab eingesetzt wurde, konnte gezeigt werden, dass bei LDL-C Werten unter 1.4 mmol/l eine Regression der atherosklerotischen Plaques möglich wird. Daten zum lebenslangen Risiko zeigen sehr grosse und zunehmende Unterschiede ab 60 Jahren in Abhängigkeit von der Anzahl kardiovaskulärer Risiko-faktoren.

#### RNA Inhibition als neues Therapiekonzept

Es wird immer mehr Medikamente geben, die mit der Genexpression interferieren, so der Referent. Als Beispiel nannte er die Inhibition der PCSK9RNA mit Inclisiran, die eine LDL-C Senkung von bis zu 50% über die Dauer von 6 Monaten mit einer einzigen Injektion erlaubt.

#### Inflammation als neues therapeutisches Ziel

Randomisierte Studiendaten haben gezeigt, dass Statine nicht nur hsCRP, sondern auch kardiovaskuläre Ereignisraten reduzieren, unabhängig von ihrer Wirkung auf den LDL-C-Spiegel. Kürzlich wurde nun mit der CANTOS-Studie zum ersten Mal durch direkte Reduktion der Inflammation mit einem Interleukin-1 $\beta$  neutralisierenden monoklonalen Antikörper ohne Beeinflussung des LDL-Wertes gezeigt, dass die kardiovaskuläre Ereignisrate gesenkt werden kann. In der CANTOS-Studie betrug die relative Risikosenkung 17%, wobei diejenigen mit stark erhöhten CRP-Werten grössere Reduktionen aufwiesen. Damit wurde die Inflammation als ein bedeutendes Ziel für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestätigt. CANTOS zeigte zusätzlich eine Senkung des

Risikos für Bronchialkarzinome. Die Reduktion der Entzündung betrifft also nicht nur die atherosklerotischen Plaques sondern auch die vor allem durch Rauchen hervorgerufene Entzündung in den Bronchien. Mit dieser Therapie schlägt man also 2 Fliegen auf einen Schlag, wie der Referent abschliessend hervorhob.

### Diabetes Update: Prävention und Behandlung

Wir haben in der Diabetologie kein Ereignis. Es handelt sich um eine Erkrankung die langsam voranschreitet, beim Typ I Diabetes vielleicht etwas schneller, und dieses Fehlen eines Ereignisses macht die Prävention schwieriger, stellte **PD Dr. med. Markus Laimer**, Bern, fest.



Die Zunahme des Diabetes flacht in den Ländern mit höherem Einkommen etwas ab, während sie in Entwicklungsländern stark zunimmt. Der Diabetes ist durchaus als Epidemie zu sehen und die Zahl der Erkrankten ist insgesamt immer noch steigend. Der Referent machte auf die Kosten der Diabetesprävention aufmerksam, wobei auffällt, dass

die Kosten der blutzuckersenkenden Therapie gering sind. Es sind das Diabetesmanagement und die assoziierte Therapie, sowie die Akutkomplikationen, die den Hauptanteil an den Kosten haben. Prävention des Diabetes ist Adipositas-Therapie und Prävention der Adipositas ist Diabetes-Therapie. Diabetes-Therapie ist Prävention der Diabetes-assoziierten Komplikationen, so der Referent. Er betont, dass die Lebensstilverbesserung den grössten Einfluss auf die Reduktion der Diabetesinzidenz hat (58%), grösser als die Behandlung mit Metformin (31%). In der frühen Phase sollten wir auf Medikamente achten, die nicht kontraproduktiv sind, also Medikamente, die keine Gewichtszunahme bewirken. Liraglutid senkte das Gewicht beispielsweise in einer Studie um  $-8.4 \pm 7.3$  kg gegenüber Placebo ( $-2.8 \pm 6.5$  kg) nach ca. einem Jahr. Der Referent zeigt eine Studie mit Formula-Diät in der allgemeinen Praxis, in der nach einem Jahr 24% den primären Endpunkt ( $-15$  kg Gewichtsabnahme) erreichten. Diabetesremissionen (definiert als  $HbA1c < 5$ ) erreichten 46% der Patienten. Ein Programm zur Frühintervention bei Diabetes ist das DIAfit, das aus Bewegungstherapie, Ernährungsberatung, Diabetesberatung und ärztlicher Beratung besteht und 12 Wochen lang dauert. Das DIAfit-Programm wurde bislang vor allem in der Spätphase angewendet, es soll aber vermehrt in der Frühphase zum Einsatz kommen. Der Referent zeigt auch Daten zur bariatrischen Chirurgie, die bei Misslingen anderer Massnahmen bei einem  $BMI > 35$  eingesetzt wird. Die Daten zeigen, dass der Effekt der bariatrischen Chirurgie auf den  $HbA1c$  nicht gravierend unterschiedlich ist, wenn der BMI unter 35 liegt. D.h. die Effektivität der Operation ist nicht zwingend vom Grad der Adipositas abhängig. Die 5 Säulen der Diabetes-therapie sind gemäss dem Referenten die Diabetestechnologie, die Schulung, die Ernährung, die körperliche Aktivität und die Medikation. Die Diabetestechnologie beinhaltet Insulinpumpen und die entsprechende Überwachungstechnik, die eine bedürfnisgerechte Applikation von Insulin ermöglicht. Zum Schluss ermahnt der Referent die Zuhörer, dass die Diabetesprävention ein gemeinsames Vorgehen zwischen behandelndem Arzt und Patient bedeutet.

### Familiäre Hypercholesterinämie (FH) – was ist die Prävalenz?

Die FH wird genetisch und klinisch definiert. Die genetischen Mutationen sind zu 93% Mutationen im LDL-Rezeptorgen, zu 5% Mutationen im Apo B Gen und zu 2% Mutationen im PCSK9 Gen, erklärte **PD Dr. med. David Nanchen**, Lausanne. Alle drei Mutati-

onsarten führen zu einem reduzierten LDL-Abbau. FH ist keine seltene Krankheit: die Prävalenz der genetischen Defekte beträgt 0.45%, nimmt man nur solche mit  $LDL > 4.9$  mmol/l beträgt sie 2.5%, bei Werten über 6.5 mmol/l 12.8%. FH ist unterdiagnostiziert und unterbehandelt. In der Schweiz wird nur die Hälfte der Patienten mit FH nach 5 Jahren mit Statinen behandelt. Eine klinische Definition wurde durch die «American Heart Association» vorgeschlagen. Sie umfasst einen  $LDL-C > 4.9$  mmol/l und Familien- oder persönliche Anamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung. Dazu kommen klinische Zeichen wie Xanthelasmen oder Sehnenxanthome. Eine weitere Möglichkeit der Definition ist der Score des «Dutch Lipid Clinic Networks», wie er auf der Homepage der AGLA eingesehen werden kann. Auch hier werden Familienanamnese, persönliche Anamnese, die körperliche Untersuchung und der LDL-C Wert zur Beurteilung herangezogen ([www.agla.ch](http://www.agla.ch)). Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit FH sollte nicht mit den Scores von ESC oder AGLA/PROCAM berechnet werden, da die entsprechenden Algorithmen meistens tiefe Werte ergeben (nur ein Risikofaktor und oft jüngeres Alter). Die Statinbehandlung sollte bei Patienten mit FH früh einsetzen, um dem kumulativen Effekt der über lange Zeit erhöhten LDL-Werte zu begegnen. Unter 4500 Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden 250 mit möglicher FH (5%) gefunden, wie der Referent anhand einer Schweizer Studie zeigte.



### Einsatz von Statinen und Ezetimibe: ESC Guidelines

Die Schwierigkeiten bei der Verfassung der Guidelines betrafen einerseits die Zusammenarbeit zwischen ESC und EAS, die sonst getrennte Wege gehen, sowie die Schaffung von Guidelines, die in der Praxis angewendet werden können, so **Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinz Drexel**, Feldkirch, der ein Mitverfasser der Guidelines ist.

Der Referent stellte das Vorgehen beim Einsatz der Statine und Ezetimibe anhand eines Patientenbeispiels vor. Zuerst werden die Patienten-Charakteristika festgelegt: Der Patient ist ein 65-jähriger Mann, Raucher, Cholesterin 6.5 mmol/l, LDL-C 4.4 mmol/l, HDL-C 1.7 mmol/l, Triglyzeride 1.7 mmol/l, Blutdruck 170/100 mmHg. Vor 2 Jahren akutes Koronarsyndrom mit PCI & 2x Drug Eluting Stents in LAD, Nebenbefund Diabetes mellitus. Der Patient hat also ein sehr hohes Risiko, das als  $SCORE \geq 10\%$  10-Jahresrisiko für kardiovaskulären Tod definiert ist. Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (MI, ACS, PCI, CABG, TIA, Schlaganfall, pAVK, Plaques), Diabetes mellitus mit Endorganschaden oder zusätzlichem Risiko, Niereninsuffizienz ( $GFR < 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Es folgt die Festlegung des Zielwerts: Das primäre LDL-C Ziel ist für sehr hohes Risiko  $< 1.8$  mmol/l, das sekundäre Ziel ist das non-HDL-C Ziel, das  $< 2.6$  mmol/l betragen sollte. Non-HDL-C ist jeweils  $LDL-C + 0.8$  mmol/l. Therapie: Aus einer Metaanalyse der «Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC)» geht hervor, dass die Senkung von LDL-C um 1 mmol/l eine relative Risikoreduktion von 22% bewirkt. Mit Ezetimibe wird eine zusätzliche Senkung des LDL-C erreicht, etwa um 0.5 mmol/l, was sich entsprechend wieder auf die Senkung der kardiovaskulären Ereignisse auswirkt und ebenfalls auf der Geraden der CTTC liegt. Auch die Daten der FOURIER-Studie und der ODYSSEY Outcomes-Studie mit Evolocumab bzw. Alirocumab liegen auf dieser Geraden, die einem Grundgesetz entspricht. Die Risikoreduktion hängt auch von der Dauer der Therapie ab, wie der Referent anhand der lebenslang bedingten LDL-C Werte in der Mendelian Randomisation, mit einer Risikoreduktion von 54.5%



pro 1 mmol/l LDL-C Senkung, gegenüber den randomisierten Trials, die 5 Jahre dauerten und die erwähnte relative Risikosenkung von 22% pro 1 mmol/l ergaben.

Der erste Therapieschritt ist die Verwendung eines Statins in der höchsten empfohlenen oder tolerierten Dosis zur Zielerreichung (Empfehlung I/A). Bei Intoleranz wird Ezetimibe oder ein Ionenaustauscher oder eine Kombination der beiden angewandt (Empfehlung IIa/C). Der 2. Schritt ist bei Nichterreichen des Ziels ein Statin in Kombination mit Ezetimibe (Empfehlung IIa/B). Falls der Patient das Ziel auf diese Weise nicht erreichen würde, könnte man einen PCSK9 Hemmer in Betracht ziehen (Empfehlung IIb/C). Abschliessend wies der Referent auf die Besonderheiten zwischen Blutdruck, HbA1c und LDL-Cholesterin hin. Während sowohl der Blutdruck als auch das HbA1c eine J-Kurve aufweisen, gilt beim LDL-Cholesterin je tiefer desto besser.

### Koronarsklerose und Cholesterin, GLAGOV nochmals aufgegriffen

Als Koronarsklerose wird die nicht signifikante Lumeneinengung bezeichnet. Durch die kompensatorische Vergrößerung der Gefässdurchmesser zu Beginn des Plaqueswachstums, dem sog. GLAGOV-Effekt, entgehen frühe Stadien der Plaquentwicklung dem angiografischen Nachweis. Mittels Koronarangiografie werden Veränderungen der Herzkranzgefässe erst sichtbar, wenn sich erkennbare Lumeneinengungen im Vergleich zum Referenzgefässsegment zeigen, so Prof. Dr. Dr. med. Lorenz Räber, Bern. Das Konzept der stabilen



koronaren Herzkrankheit, wie wir es bis anhin gekannt haben, beinhaltet diese nicht signifikanten Patienten mit Koronarsklerose, so der Referent. Die Koronarsklerose wird gelegentlich mit Medikamenten behandelt und bis anhin die Stenose mit Stents und Medikamenten. Dieses Vorgehen wurde nach Veröffentlichung der

ORBITA-Studie in Zweifel gezogen. In ORBITA wurden 200 KHK-Patienten mit koronarer 1-Gefäss-Erkrankung (Stenosegrad >70%) nach Randomisierung in verblindeter Form einer PCI oder einer Placebo-Prozedur unterzogen. In den sechs Wochen vor dem Eingriff waren alle Patienten bei sehr intensiver und in der Praxis so nicht üblicher Betreuung auf eine optimierte antianginöse Medikation eingestellt worden.

Mit Blick auf die symptomatische Wirkung – gemessen an der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit – konnte kein signifikanter Unterschied zwischen echter PCI und PCI-Simulation festgestellt werden. Das Ergebnis hat in kurzer Zeit unter anderem in den sozialen Medien einen Sturm an Reaktionen ausgelöst.

Die Konklusion davon ist, dass die Koronarstenose nicht mehr gestenotet werden sollte. Sollen nun, wie die Laienpresse vorgeschlagen hat, die beiden Konzepte zur Koronaren Sklerostenose fusioniert werden, die wir nur noch mit Medikamenten aber nicht mit Stents behandeln? Da ist unter anderem zu nennen, dass die ORBITA-Ergebnisse repräsentativ nur für Patienten mit relativ unkomplizierter koronarer 1-Gefäss-Erkrankung bei guter linksventrikulärer Funktion sind und somit keine Extrapolation auf andere KHK-Patienten erlauben. Zudem stehen viele Patienten nach der sehr intensiven und für die Praxis untypischen Optimierung der medikamentösen Therapie in der Vorphase der PCI bezüglich Symptomatik und Belastungsfähigkeit so gut da, dass sich weitere Verbesserungen nur schwer hätten nachweisen lassen.

Wie steht es um die Prognose? Die FAME-Studie hat eine 44%ige relative Reduktion des Myokardinfarkts nach 8 Tagen bis zu 3 Jahren gezeigt und eine 61%ige relative Reduktion nach

3-5 Jahren, wenn man im Gegensatz zu einer konservativen Therapie stentet. Das duale Prinzip Koronarsklerose Koronarstenose müssen wir also weiterhin beibehalten, so der Referent.

### Beziehung zwischen LDL-C und Atherosklerose

In einer Studie an 1779 Probanden ohne Risikofaktoren (mittleres Alter 45 Jahre) zeigte sich, dass über einem LDL-C von 1.8 mmol/l die Zunahme einer klinisch unauffälligen aber im Imaging detektierbaren Atherosklerose beginnt. Bei einem sehr hohen LDL haben mehr als 50% der Probanden eine im Ultraschall detektierbare Atherosklerose, die aber klinisch nicht in Erscheinung tritt.

### Einfluss des Vorhandenseins einer Koronarsklerose auf das spätere Outcome

Bei über 8000 US Veteranen war das Risiko für Myokardinfarkt oder für Koronartod nach einem Jahr gering, wenn sie keine Atherosklerose hatten. Bei Vorhandensein einer Koronarsklerose zeigte sich ein starker Gradient je nach Anzahl befallener Gefässe. Bei Vorhandensein einer obstruktiven Stenose war das Risiko mehr als verdoppelt.

### Kann die nicht-obstruktive Koronarsklerose besser charakterisiert werden (Hochrisiko Plaque) als mit der Koronarangiographie?

Die Angiographie zeigt das Lumen nicht. Wir wissen aber aus Autopsiestudien wie Hochrisikoplaques aussehen. Die Hochrisikoplaque ist definiert durch eine hohe Plaquelast, eine dünne Kappe und viel Lipid. Dies können wir heute im Katheterlabor durch verschiedene Technologien, wie beispielsweise dem intravaskulären Ultraschall, der optischen Kohärenztomographie oder der NIRS Spektroskopie untersuchen. Jede dieser einzelnen Technologien stellt einzelne dieser Hochrisikoplaques besser dar. Der Referent zeigte Beispiele von Patienten, bei denen das koronare Ereignis aufgrund morphologischer Daten hätte vorausgesehen werden können. Zudem erwähnte er den Calciumscore als relativ einfaches Instrument zur Abschätzung des Risikos.

Insgesamt sind diese Methoden zum Ausschluss eines künftigen Ereignisses sehr geeignet, sie sind aber ungenau in der Vorhersage eines Ereignisses, wobei das CT noch schlechter ist als das invasive Imaging.

### Kann dieses Hochrisikocharakteristikum günstig beeinflusst werden?

Man kann das Plaquevolumen durch die Gabe von Statinen um 1% reduzieren, man kann den Nekrosescore stabilisieren, die Klappendicke verdicken, die inflammatorischen Zellen reduzieren und den Lipidgehalt der Läsion reduzieren.

### Fazit

Zusammenfassend hielt der Referent fest, dass die Behandlung von FFR-positiven Arterienstenosen bei stabilen Patienten das Risiko für Myokardinfarkt und Notfallhospitalisierung reduziert. Die Präsenz asymptomatischer Koronaratherosklerose ist mit LDL-Cholesterin assoziiert. Die Präsenz von nicht-obstruktiver Koronaratherosklerose erhöht das Risiko von Tod und Myokardinfarkt. Invasive Methoden erlauben die Identifikation von Plaques mit höherem Risiko, die Koronarangiographie tut dies in geringerer Masse. Die Identifikation von Hochrisikoplaques erlaubt eine hohe negative (Ausschluss von MACE), aber eine bescheidene positive prädiktive Vorhersage für das intrakoronare Imaging und eine niedrige Vorhersage für das nicht invasive Imaging. Die Primärprävention sollte bei Patienten mit vermuteten Hochrisikoplaques unabhängig vom LDL-Cholesterinwert verstärkt werden.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Prävention Summit, Careum Zürich, 14.6. 2018