



Zusammenfassung der Vorträge

Intensive Therapie bei erhöhten LDL-Cholesterin-Werten: Stellen auch zu niedrige Werte ein Risiko dar?

**Vorsymposium am 10. September 2016 in Berlin
im Rahmen der 8. Jahrestagung der
Deutschen Gesellschaft für Nephrologie DGfN**

Veranstalter

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.
D·A·CH Gesellschaft Prävention von Herz- Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Vorträge

Argumente für LDL-Cholesterin-Zielwerte unter 50 mg/dl
Prof. Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Niedrige LDL-Cholesterin-Werte von Geburt an
Prof. Dr. Gerald Klose, Bremen

LDL und ihre Carrier-Funktionen: Beeinträchtigungen durch niedrige Werte?
Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör, Kassel

**Hat eine intensive Cholesterin-senkende Therapie negative Folgen?
Daten aus der Improve IT-Studie sowie aus PCSK-9-Therapiestudien**
Prof. Dr. Peter Grützmacher, Frankfurt



Prof. Dr. Gerald Kloese
Gemeinschaftspraxis
Dres. Thomas Beckenbauer und Stefan Maierhof
Am Markt 11
28195 Bremen
E-Mail: Kloese.Bremen@t-online.de

Niedrige LDL-Cholesterinwerte von Geburt an

Die LDL-Cholesterinkonzentration liegt zum Zeitpunkt der Geburt bei etwa 40 mg/dl. Bei Erwachsenen werden niedrige LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma als sehr niedrige Konzentrationen von Gesamt apoB (< 5. Perzentile) und/oder LDL-Cholesterinwerte von < 50 mg/dl definiert. Verantwortlich dafür kann sowohl eine verminderte Synthese von LDL-Cholesterin als auch dessen erhöhter Katabolismus sein. Mögliche Ausprägungen sind Familiäre Hypobetalipoproteinämien, Abetalipoproteinämie sowie die Familiäre Kombinierte Hypolipoproteinämie.

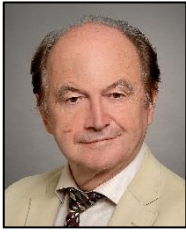
Hypobetalipoproteinämien können sowohl primär als auch sekundär bedingt sein. Zu den primären Ursachen zählen MTP-Mutationen wie die Abetalipoproteinämie (Bassen-Kornzweigsyndrom) und die Familiären Hypobetalipoproteinämien (Apo B-Mutationen, PCSK9-loss-of-function-Mutationen). Sekundäre Ursachen können Malnutrition, vegane Ernährung, Hyperthyreose, schwere Lebererkrankungen und Fettmalabsorptionsstörungen wie chronische Pankreatitis sein. Die Beobachtung, dass Gesamtcholesterinkonzentrationen von < 45 mg/dl das Sterberisiko extrem erhöhen, weist auf sekundäre Ursachen einer solchen Manifestation hin.

Klinische Implikationen primärer Hypobetalipoproteinämien sind abhängig vom zugrundeliegenden Defekt und können neurologische, hämatologische und gastrointestinale Krankheitsmanifestationen bedingen. Heterozygote mit Apo B-Mutationen, die zu einem gekürzten Apo B führen (Prävalenz 1:3000) können asymptomatisch sein, aber auch mit einer Fettleber einhergehen. Bei Homozygoten wurden ein Übergang der Fettleber in Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom sowie Malabsorptionsstörungen beobachtet. Therapeutisch können Vitaminsubstitutionen und fettreduzierte sowie fettmodifizierte Diäten erforderlich sein.

Im Gegensatz zum Metabolischen Syndrom ist der erhöhte Leberfettgehalt bei Patienten mit primärer Hypobetalipoproteinämie weder mit Glucoseintoleranz noch mit Insulinresistenz assoziiert. Zu beachten ist eine generell hohe interindividuelle Variabilität des Gehaltes an Leberfett.

Eine mögliche Assoziation zwischen niedrigen Konzentrationen an LDL-Cholesterin im Plasma und einem erhöhten Krebsrisiko könnte in einer umgekehrten Kausalität begründet sein (subklinischer Krebs könnte die Cholesterinkonzentrationen senken). Auf loss of Function Mutationen von PCSK9 beruhende Erniedrigungen von LDL-Cholesterin haben keine bekannten klinischen Implikationen.

In Verbindung mit Polymorphismen, die mit niedrigeren Konzentrationen an Plasmalipiden einhergehen (z. B. durch Inaktivierung von NPC1L1), besteht eine relevante Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Bisher gibt es keine unerwünschten Wirkungen therapeutisch niedriger LDL-Cholesterinkonzentrationen.



Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör
MEDIKUM Kassel
Kurfürstenstraße 10–12
34117 Kassel
E-Mail: prof.kloer@yahoo.de

LDL und ihre Carrier-Funktionen: Beeinträchtigungen durch niedrige Werte?

Niedrige LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma werden mit einer geringen Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Besonders niedrige LDL-Cholesterinkonzentrationen können allerdings zu Beeinträchtigungen in peripheren Geweben führen, da verschiedene Substanzen LDL-Cholesterin als Carrier nutzen.

Eine unzureichende Versorgung mit LDL-Cholesterin kann möglicherweise zu einem Mangel an essentiellen Fettsäuren (Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren) führen, da deren Aufnahme über den LDL-Rezeptor erfolgt. Auch ein Mangel an den fettlöslichen Vitaminen Beta-Carotin und Vitamin E ist möglich, da diese – anders als Vitamin A und D – über LDL transportiert werden. Die Versorgung mit Gesamtcholesterin in peripheren Geweben scheint dagegen gesichert, denn eine Cholesterin-Eigensynthese findet dort erst bei LDL-Cholesterinwerten < 25 mg/dl statt.

Eine weitere wichtige Substanz, deren Transport über LDL-Cholesterin erfolgt, ist CoQ10 (Ubiquinol). CoQ10 hat zwei wesentliche Funktionen: Zum einen wirkt es zusammen mit Vitamin E als Oxidationsschutz in den LDL und Zellmembranen, zum anderen dient es der Energiegewinnung in den Mitochondrien und hat damit eine Schlüsselfunktion beim oxidativen Abbau von Aminosäuren, Kohlenhydraten und Fettsäuren. Die Bedeutung einer ausreichenden Versorgung mit CoQ10 für Morbidität und Mortalität durch chronische Herzinsuffizienz wurde in der Q-SYMBIO-Studie gezeigt: Eine ausreichende Versorgung mit CoQ10 reduzierte sowohl schwere kardiale Komplikationen (MACE) als auch die Gesamtmortalität signifikant (43 % bzw. 42 %).

Der gesamte Körperpool eines Erwachsenen an CoQ10 beträgt etwa 2 g, wovon täglich etwa ein Viertel (ca. 500 mg) ersetzt werden muss. Mit der „Western Diet“ werden jedoch nur 3–5 mg pro Tag zugeführt, sodass der Rest durch körpereigene Synthese oder durch gezielte Zufuhr ersetzt werden muss. Allerdings nimmt mit zunehmendem Lebensalter (> 40 Jahre) der CoQ10-Gehalt der besonders stoffwechselaktiven Gewebe (Herzmuskel, Gehirn, Niere) um mehr als 50 % ab, sodass eine ausreichende Versorgung mit CoQ10 immer schwieriger wird. Zu bedenken ist ferner, dass die in der Bevölkerung weit verbreitete Aufnahme von Statinen zur Senkung des Cholesterinspiegels über Nebenwege auch die CoQ10-Synthese hemmt. Die Versorgung des Körpers mit CoQ10 kann damit schnell einen kritischen Bereich von < 0,6 µg/ml erreichen (Normwerte im Plasma liegen bei 0,6 bis 0,85 µg/ml).

Bei Patienten mit LDL-Cholesterinkonzentrationen < 50mg/dl im Plasma ist eine Messung der absoluten und der auf LDL-Cholesterin bezogenen Plasma-Spiegel von CoQ10, Vitamin E und möglicherweise auch von Beta-Carotin empfehlenswert. Einmalig sollten zudem Vitamin A- und Vitamin D-Plasma-Spiegel bestimmt werden. Ziel ist dabei eine Anhebung der jeweiligen Plasma-Spiegel auf hochnormale Werte. In der Regel werden bei weiterhin sehr niedrigen LDL-Cholesterinwerten dauerhafte Substitutionen dieser Substanzen nötig sein.



Prof. Dr. Peter Grützmacher
Medizinische Klinik II
AGAPLESION Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Straße 4
60431 Frankfurt
E-Mail: Peter.Gruetzmacher@fdk.info

Hat eine intensive LDL-Cholesterin senkende Therapie negative Folgen?

Daten aus der IMPROVE-IT-Studie sowie aus PCSK9-Therapiestudien

Die LDL-Cholesterinkonzentration ist ein bekannter, beeinflussbarer Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Dabei steigt das Risiko dieser Ereignisse mit zunehmenden LDL-Cholesterin an. Durch bestehende Erkrankungen wie Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit (KHK) wird das kardiovaskuläre Risiko weiter erhöht. Für Patienten mit einem sehr hohen Risiko gilt daher laut ESC/EAS-Leitlinien ein Zielwert für LDL-Cholesterin < 70 mg/dl. Bei therapienaiven Patienten mit einem Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl sollte mindestens eine LDL-Cholesterinsenkung um 50 % erreicht werden. Dafür stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, u. a. die Gabe von Statinen, Ezetimib und PCSK9-Hemmern.

In der ODYSSEY LONG TERM Studie wurde bei Patienten mit Hypercholesterinämie unter maximaler Statintherapie plus 150 mg Alirocumab (PCSK9-Hemmer) eine signifikante Reduktion sekundärer Lipidparameter nachgewiesen. 79% der Patienten erreichten LDL-Cholesterinwerte von < 70 mg/dl, Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen teilweise LDL-Cholesterinwerte < 25 mg/dl. Die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen in der Patientengruppe, die unter Alirocumab LDL-Cholesterinwerte < 25 mg/dl aufwies, war mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Es bestand kein Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen wie dem Auftreten neurokognitiver Störungen und der LDL-Cholesterin-Senkung durch Alirocumab.

Im Rahmen der IMPROVE-IT-Studie zeigte sich eine deutlich stärkere Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration unter der Kombination Ezetimib/Simvastatin (53,7 mg/dl) versus Simvastatin Monotherapie (69,5 mg/dl). Die stärkere LDL-Cholesterin-Senkung resultierte auch in einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (relative Risikoreduktion 6,4 %). Für diverse tertiäre Endpunkte zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter der Kombination Ezetimib/Simvastatin versus Simvastatin-Monotherapie. Im Sicherheitsprofil wurden auch bei Patienten mit stark abgesenktem LDL-Cholesterin keine Unterschiede beobachtet.

Die Kombinationstherapie von Ezetimib mit Simvastatin wird als sicher bewertet, senkt das LDL-Cholesterin und reduziert das Auftreten kardiovaskuläre Ereignisse. Diese Ergebnisse stützen die Fortführung der lipidsenkenden Therapie ohne Modifikation auch bei solchen Patienten, die bereits sehr niedrige LDL-Cholesterinwerte erreicht haben.

Mit den modernen Möglichkeiten der Lipidtherapie ist für die meisten Patienten heute jeder beliebige LDL-Cholesterinwert erreichbar. Die Rolle von LDL-Cholesterin in der Atherogenese kann zukünftig möglicherweise vollständig neutralisiert werden. Inwiefern bei progredienter Gefäßerkrankung eine Absenkung des LDL-Cholesterins auf Werte unter 30-50 mg% weitere protektive Effekte hat, wird in den nächsten Jahren zu beantworten sein. Eine Absenkung des LDL-Cholesterins auf < 25–30 mg% zeigte auch nach mehrjähriger Beobachtung bislang keine negativen Auswirkungen.