

## Lipidologie aktuell 2015

**Symposium anlässlich des 70. Geburtstages von Prof. Dr. med. habil. Ulrich Julius am 17. Januar 2015 in der Sächsischen Landesärztekammer Dresden**

Unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. habil. Jan Schulze, Ehrenpräsident der Sächsischen Landesärztekammer, und Prof. Dr. med. habil. Markolf Hanefeld, GWT TU Dresden, wurden aktuelle Probleme der Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen besprochen. In der Einführung wies Prof. Dr. Schulze auf die Kontinuität der Dresdner Stoffwechselschule hin, die unter Leitung von Prof. Dr. med. habil. Hans Haller begann und über Prof. Dr. Hanefeld, Prof. Dr. med. habil. Peter Leonhardt, Prof. Dr. Schulze, Prof. Dr. med. habil. Ulrich Julius bis heute unter der Leitung von Prof. Dr. med. habil. Stefan Bornstein kontinuierlich fortgesetzt wird. Die Schwerpunkte der Arbeit dieser Stoffwechselschule sind das Metabolisch-Vaskuläre Syndrom, der Diabetes mellitus Typ 2 und die Fettstoffwechselstörungen.

Prof. Dr. Hanefeld hob die Bedeutung des postprandialen Status hervor, der erstmals in der Diabetesinterventionsstudie in Form der Messung des postprandialen Blutzuckers untersucht und als ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten eines Herzinfarktes nachgewiesen werden konnte.

In der anschließenden Laudatio wies Prof. Dr. Bornstein auf die Verdienste von Prof. Dr. Julius bei der Untersuchung der Lipoproteinkinetik mittels Isotopenmarkierungen hin. Die weiterführende Forschung nach Neugründung der Medizinischen Fakultät/Universitätsklinikum gelang unter Federführung von Prof. Dr. Julius mit der Einwerbung von BMBF-Projekten bzw. eines DFG-Projektes relativ rasch. Hier konnten große Forschungsprojekte zum Metabolisch-Vaskulären Syndrom, besonders Familienuntersuchungen, durchge-

führt werden. Ein besonderer Verdienst des Jubilars ist der Aufbau eines der größten Lipoprotein-Apferese-Zentren in Deutschland, in dem neben der umfassenden Betreuung der Patienten auch viele wissenschaftliche Untersuchungen realisiert werden konnten. Neben vielen Publikationen und Vorträgen hat Prof. Dr. Julius 21 Promovenden betreut.

Prof. Windler aus Hamburg sprach anschließend über die aktuellen Zielwerte in der Lipidologie und stellte besonders die LDL-Cholesterol-Zielwerte in den Mittelpunkt, die in Abhängigkeit vom Risikostatus eines Patienten bei  $<4,0$  mmol/l (Normalpersonen),  $<3,5$  mmol/l (Patienten mit bestehenden Risikofaktoren),  $<2,6$  mmol/l oder besser  $<1,8$  mmol/l (Patienten mit durchgemachten kardiovaskulären Ereignissen oder Hochrisikokonstellation, auch Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Diabetes mellitus Typ 1 mit Endorganschäden) liegen. Er wies auch auf die Bedeutung von Non-HDL-Cholesterol, besonders bei Patienten mit erhöhten Triglyzeriden, hin. Er stellte die Cholesterolsenkung als grundsätzliches Therapieprinzip in der Lipidologie heraus. Bei jedem Patienten mit bestehenden Risikofaktoren konnte eine signifikante Senkung des Risikos durch die LDL-Cholesterol-Senkung nachgewiesen werden. Hat ein Patient ein niedriges LDL-Cholesterol, hat er auch ein niedriges Risiko, das gilt sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention. Das LDL-Cholesterol muss in Zukunft ausgeprägter gesenkt werden, um das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten weiter zu reduzieren, hier wurde auf die Bedeutung der IMPROVE IT-Studie hingewiesen. In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass auch Ezetimibe, ein Medikament, das die Resorption von Cholesterol im Darm vermindert, sowohl das LDL-Cholesterol ( $1,8$  mmol/l unter Simvastatin versus  $1,4$  mmol/l unter Simvastatin plus Ezetimibe) als auch das kardiovaskuläre Risiko signifikant reduziert. Entscheidend ist, dass die Cholesterolsenkung früh einsetzt, um das Risiko zu minimieren. Da die Risikofaktoren nicht das gesamte Risiko

eines Patienten widerspiegeln, ist die Berechnung des Risikos mittels Risikokalkulatoren heute nicht mehr ausreichend.

**Generell gilt:**

**Primärprävention:**

The earlier, the better

**Sekundärprävention:**

The lower, the better

Eine bestehende Arteriosklerose ist bisher nicht reversibel, aber eine gewisse Rückbildung ist möglich. Unter einem niedrigen LDL-Cholesterol treten nicht vermehrt Karzinome auf. Es kommt auch nicht zu einem Anstieg der Depressionen, eher ist eine Tendenz zu einer leichten Abnahme zu verzeichnen.

Prof. Dr. Windler bekannte sich eindeutig zur Verwendung der angeführten und in Europa akzeptierten Grenzwerte für LDL-Cholesterol in der täglichen Praxis und bewertete damit die Empfehlungen der amerikanischen Kardiologen, die keine Zielwerte mehr einsetzen möchten, als problematisch. Immerhin haben die Amerikaner aber die Effektivität einer wirksamen Statintherapie auf die kardiovaskuläre Morbidität eindeutig anerkannt.

Prof. Klör aus Gießen stellte erhöhte Triglyzeridwerte als einen wichtigen und unabhängigen Risikofaktor in den Mittelpunkt seiner Ausführungen. Pro  $1$  mmol/l Triglyzeridanstieg kommt es bei Männern zu einer Risikozunahme um  $14$  % und bei Frauen um  $37$  %. Die Arteriosklerose in den hochentwickelten Industriestaaten ist eine postprandiale Erkrankung, da sich die Menschen in diesen Ländern den größten Teil des Tages im postprandialen Status befinden. Triglyzeridreiche Lipoproteine sind Chylomikronen, VLDL, VLDL-Remnants und IDL. Die Lipoproteine Chylomikronen und VLDL beeinflussen sich beim Abbau gegenseitig ungünstig. Von hohen Triglyzeridwerten spricht man, wenn sie im Bereich zwischen  $2,3$  und  $5,7$  mmol/l liegen, von sehr hohen Triglyzeriden bei Werten  $>5,71$  mmol/l. Eine dänische Arbeitsgruppe (Nordestgard et

al.) haben die Bedeutung nicht nüchterner Triglyzeride für das Risiko von Herzinfarkt und Tod gezeigt.

Je höher die Triglyzeride liegen, umso höher ist das Risiko für eine Pankreatitis. Bei hohen Triglyzeriden kommt es durch die hohe Viskosität zu einem gestörten Blutfluss in den Kapillaren.

Mit steigenden Triglyzeriden steigt die Cholesterollast an, je länger ein triglyzeridreiches Partikel zirkuliert, desto mehr nimmt es Cholesterollast auf (CETP-Mechanismus). Deshalb sind manche Partikel sehr cholesterollastig, besonders wenn ein Diabetes besteht. Es werden dann bei dem Patienten neben hohen Triglyzeridwerten auch hohe Cholesterollastwerte gemessen, der Patient hat aber kein LDL-Cholesterollast-Problem.

In der Therapie der Hypertriglyzeridämie spielen nach wie vor die Fibrate und die Fischöle nach Ernährungsumstellung, einer Gewichtsabnahme und der Erhöhung der körperlichen Aktivität eine wichtige Rolle. Weiterhin ist die Reduktion der Alkoholfuhr, noch besser der völlige Verzicht auf Alkohol, wichtig, da Alkohol die VLDL-Synthese erhöht und die Lipoproteinlipaseaktivität hemmt. Das Enzym ist für den Abbau der Chylomikronen und der VLDL entscheidend wichtig. Ezetimibe vermindert die Cholesterollastresorption aus dem Darm und kann deshalb auch bei einem bestehenden Chylomikronämiesyndrom sinnvoll sein.

Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie bzw. einem Chylomikronämiesyndrom müssen Einsicht in ihre Probleme haben und ständig motiviert werden, um die Triglyzeridwerte in einen akzeptablen Bereich einstellen zu können.

Prof. Dr. Julius stellte in seinem Vortrag zum Thema Statine und Diabetes fest, dass die potenteren Statine

(Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin) und speziell hohe Dosen dieser Statine diabetogen sein können. Die Ursache ist unklar. Pravastatin und Fluvastatin sind schwächer lipidsenkend wirksam, sie induzieren aber keinen Diabetes. Patienten mit einem Prädiabetes und anderen Komponenten des Metabolisch-Vaskulären Syndroms neigen unter Statinen eher dazu, einen manifesten Diabetes zu entwickeln als Patienten mit einer normalen Glucosetoleranz. Frauen sind hinsichtlich der diabetogenen Wirkung der Statine häufiger betroffen als Männer. Eine Gewichtszunahme ist ein weiterer wichtiger Faktor für die Ausbildung eines Diabetes unter Statinen. Trotzdem besteht kein Zweifel an dem Nutzen einer Statintherapie bei Nicht-Diabetikern und Diabetikern in bezug auf die Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Weiterhin stellte Prof. Dr. Julius die neue lipidsenkende Medikamentengruppe der PCSK9-Hemmer vor. Die Medikamente müssen zwar gespritzt werden, sind aber gut verträglich und senken das LDL-Cholesterollast um 60 % und Lipoprotein(a) (Lp(a)) um 30 %.

In ihren Vorträgen zeigten Priv.-Doz. Dr. med. habil. Sabine Fischer und Dr. med. Ulrike Schatz anhand von Kasuistiken die besondere Bedeutung stark erhöhter Lp(a)-Werte für das kardiovaskuläre Risiko. Das Lp(a)-Molekül ist den LDL-Partikeln und gleichzeitig dem Plasminogen sehr ähnlich, sodass es neben arterioskleroseinduzierenden Eigenschaften auch die Blutgerinnung verstärkt und damit auf zwei Wegen zu Stenosen und Gefäßverschlüssen führt. Der Lp(a)-Spiegel ist in hohem Maß genetisch geprägt. Lp(a) kann weder durch Ernährungsumstellung oder Gewichtsabnahme noch durch Sport

beeinflusst werden. Zurzeit gibt es in Deutschland kein Medikament, das einen erhöhten Lp(a)-Spiegel absenkt, auch Statine beeinflussen den Lp(a)-Spiegel nicht. Bei Patienten, die bisher noch kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, ist die optimale Einstellung aller anderen Risikofaktoren und die Untersuchung des Herzens (Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit mittels Echokardiographie und Ergometrie) und der hirnersorgenden Gefäße wichtig und in regelmäßigen Abständen zu wiederholen. Wir fanden in eigenen Untersuchungen einen besonderen Zusammenhang zwischen erhöhtem Lipoprotein(a) und arteriosklerotischen Veränderungen an den arteriellen Beingefäßen. Diese Patienten sollen auf einen LDL-Cholesterollastwert <2,6 mmol/l eingestellt werden. Dazu ist in den meisten Fällen eine Statintherapie notwendig. Bei Patienten mit einem Lp(a)-Spiegel >120 nmol/l und rezidivierenden manifesten kardiovaskulären Ereignissen besteht zurzeit die einzige Therapieoption darin, eine Lipoproteinapherese-Therapie durchzuführen. Die Behandlung ist allerdings sehr teuer und bedarf deshalb einer Einzelfallentscheidung durch die zuständige Apheresekommission der Kasenärztlichen Vereinigung des jeweiligen Bundeslandes, in dem der Patient lebt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Durchführung der Lipoproteinapherese das kardiovaskuläre Risiko bei den Patienten mit hohen Lp(a)-Werten signifikant senkt.

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Sabine Fischer  
Medizinische Klinik und Poliklinik III,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
an der TU Dresden,  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden