

Bedeutung nicht LDL-senkender Therapieansätze bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit erhöhten Triglyceridwerten

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Hochrisikopatienten haben auch unter einer Statingabe und mit normalen LDL-Konzentrationen noch ein residuales Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Als pathogenetisches Korrelat werden u. a. erhöhte Non-HDL-Konzentrationen diskutiert, die wiederum mit erhöhten Triglyceridspiegeln assoziiert sind. Zum Non-HDL-Cholesterin gehören neben dem LDL das Lipoprotein (a) und triglyceridreiche Lipoproteine, die die Arteriosklerose fördern. Die Abschätzung des residualen Risikos sollte über ApoB oder Non-HDL-Cholesterin erfolgen.

Zusätzlich zur Änderung des Lebensstiles werden bei Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten Statine zur zielwertorientierten Therapie des LDL-Cholesterins als erste Wahl empfohlen, die gegebenenfalls mit Ezetimib und Fibraten kombiniert werden können. Sollten bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten unter Statintherapie die Triglyceridspiegel ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) liegen, ist die zusätzliche Gabe von hoch dosiertem Icosapent-Ethyl eine weitere evidenzbasierte Behandlung.

Bislang gibt es für den Einsatz von Mischpräparationen von Omega-3-Fettsäuren keine Evidenz zur Senkung des Residualrisikos. Mit Icosapent-Ethyl konnte in der REDUCE-IT-Studie erstmals eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion bei gleichzeitig guter Verträglichkeit dokumentiert werden, was zur Zulassung dieser Substanz geführt hat.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Einteilung der Lipoproteine und die Zusammensetzung des Non-HDL-Cholesterins,
- ✓ das kardiovaskuläre Residualrisiko von Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten,
- ✓ die leitliniengerechte Behandlung von Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten,
- ✓ die Evidenz zur Behandlung von kardiovaskulären Risikopatienten mit Omega-3-Fettsäuren
- ✓ Hypothesen zum Wirkungsmechanismus von Omega-3-Fettsäuren.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINFÜHRUNG

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sind die häufigsten Todesursachen in Europa. Sie verursachen hohe wirtschaftliche Belastungen, die in der Europäischen Union Kosten in Höhe von 210 Milliarden Euro pro Jahr verursachen und in den kommenden Jahrzehnten voraussichtlich noch ansteigen werden [1]. Durch die medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren kann das kardiovaskuläre Risiko signifikant reduziert werden. Der absolute Nutzen einer solchen Therapie hängt dabei vom Ausmaß des absoluten Risikos, von der Höhe der LDL-Cholesterinkonzentration (Low Density Lipoprotein) zu Therapiebeginn, vom Ausmaß der LDL-Senkung und auch von der Dauer der Senkung ab. Dennoch können durch eine konsequente LDL-C-Senkung nur 20 bis 50 % der kardiovaskulären Ereignisse verhindert werden. Es bleibt also ein kardiovaskuläres Residualrisiko bestehen, das bei Patienten mit einer kombinierten Hyperlipoproteinämie, die neben einem erhöhten LDL-Cholesterin auch erhöhte Triglyceridspiegel haben, besonders hoch ist. Dabei handelt es sich meist um Patienten mit einem metabolischen Syndrom oder einem Typ-2-Diabetes [2, 3, 4].

Kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit erhöhten Triglyceridwerten trotz Statintherapie benötigen präventive Strategien, die über die LDL-C-Senkung hinausgehen. Die Behandlung mit Icosapent-Ethyl soll diese Lücke schließen.

KOMBINIERTE HYPERLIPOPROTEINÄMIE ALS KOMPLEXE STÖRUNG DES LIPIDSTOFFWECHSELS

Bei der kombinierten Hyperlipoproteinämie eines Patienten mit metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes sind Gesamtcholesterin und Triglyceride erhöht, der Anteil des HDL-Cholesterins (High Density Lipoprotein) ist erniedrigt und des LDL-Cholesterins erhöht. Die LDL-Erhöhung ist meist nicht so ausgeprägt wie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie. Auffällig sind weiterhin ein zu hohes Non-HDL-Cholesterin (Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin) und ein erhöhtes Remnant-Cholesterin. Als Remnant-Cholesterin wird das Cholesterin bezeichnet, das mit den triglyceridreichen Lipoproteinen assoziiert ist. Ursachen der Hypertriglyceridämie sind entweder eine vermehrte Produktion und/oder ein verminderter Abbau, hervorgerufen durch eine Kombination von genetischer Prädisposition und sekundären Faktoren, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Ernährung, Übergewicht und Alkohol. Betroffen sind dabei besonders triglyceridreiche Apolipoprotein-B-48-haltige Lipoproteine aus dem Darm, wie Chylomikronen und Chylo-Remnants; im nüchternen Zustand sind jedoch bei erhöhten Triglyceridwerten vor allem die triglyceridreichen ApoB-100-haltigen Lipoproteine aus der Leber, wie VLDL oder IDL, vermehrt. Sehr selten kann eine Hypertriglyceridämie auch durch eine monogenetische Störung aus dem Bereich der Lipoproteinlipase bedingt sein, die als Chylomikronämie-Syndrom bezeichnet wird [5].

Die ApoB-100-haltigen Lipoproteine werden aus der Leber als VLDL-Partikel sezerniert. Sie enthalten Triglyceride und Cholesterinester. Im Laufe eines Delipidierungsprozesses werden die Partikel nicht nur immer kleiner, sondern durch permanenten Abbau sinkt auch der Triglyceridanteil, während der Cholesterinesteranteil ansteigt. Die Dichte der Partikel nimmt dabei zu: So werden aus VLDL-Partikeln IDL- und LDL-Partikel (● **Abb. 1**) [5]. Jeder Partikel enthält dabei immer nur ein ApoB-Molekül. Die Gruppe aus VLDL, IDL, Chylomikronen und Chylo-Remnants sind besonders triglyceridreich. Im Rahmen der Entwicklung einer Arteriosklerose ist die Anzahl der ApoB-haltigen Lipoproteine im Serum eine entscheidende Determinante. Eine sehr große Anzahl von kleineren Partikeln wie IDL und Chylo-Remnants ist deutlich atherogener als eine geringe Anzahl von frischen Chylomikronen oder VLDL-Partikeln [2, 6, 7].

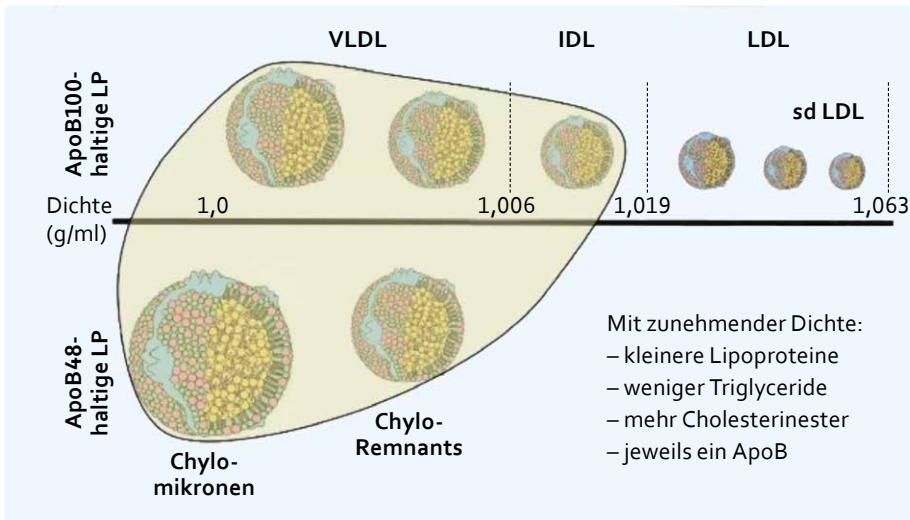


Abbildung 1

Einordnung der Apolipoprotein-B-haltigen Lipoproteine nach Partikelgröße und Dichte. Die Partikel im gelbem Bereich haben einen besonders hohen Anteil an Triglyceriden (modifiziert nach [2])

- Abkürzungen:
 Apo B = Apolipoprotein B
 LP = Lipoproteine
 LDL = Low Density Lipoprotein
 sd LDL = small dense LDL
 IDL = Intermediate Density Lipoprotein
 VLDL = Very Low Density Lipoprotein

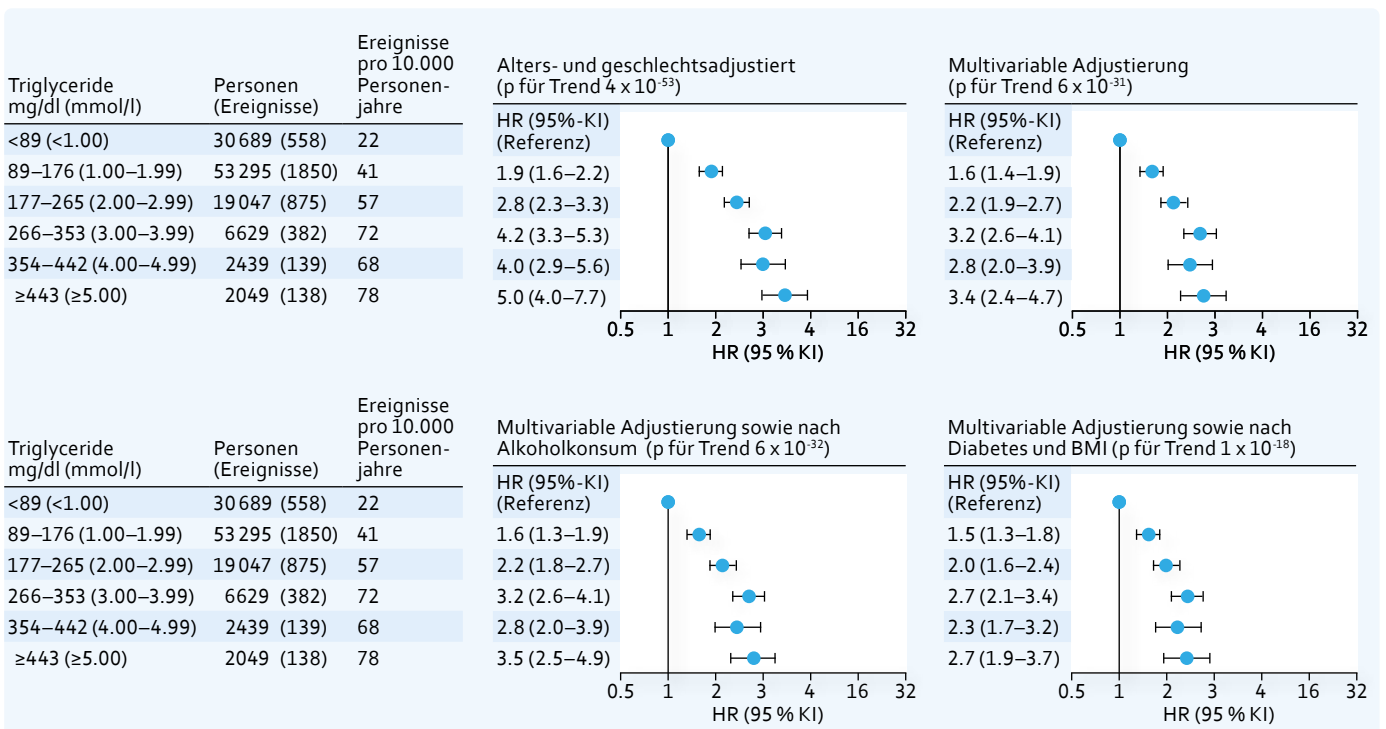
DIE BEDEUTUNG DER TRIGLYCERIDE FÜR DAS RESIDUALE KARDIOVASKULÄRE RISIKO

Patienten mit erhöhten Triglyceridkonzentrationen haben ein höheres Myokardinfarktisiko. Bis zu einem Wert von 3 bis 4 mmol/l steigt das Risiko an. Bei Werten >4 mmol/l bleibt das Myokardinfarktisiko konstant hoch – unabhängig vom Alter der Patienten, vom Geschlecht oder von einer Adjustierung nach Risikofaktoren wie Alkoholkonsum oder Diabetes mellitus (● **Abb. 2**) [8]. Damit unterscheiden sich die Triglyceride als Risikofaktor von anderen Faktoren wie LDL-C, Rauchen und Hypertonie, bei denen mit zunehmender Dosis bzw. Höhe die Atherogenität immer weiter zunimmt. Als Ursache für die Abflachung der Risikokurve mit zunehmender Triglyceridkonzentration könnten Veränderungen im relativen Anteil der triglyceridreichen Partikel diskutiert werden. Wenn ab einer Triglyceridkonzentration von über 3 bis 4 mmol/l der relative Anteil von großen Partikeln wie VLDL und Chylomikronen zunimmt, bleibt die Anzahl der Partikel als entscheidende Determinante für die Atherogenität annähernd unverändert, während die Triglyceridkonzentration weiter ansteigt. Aus diesem Grund ist es wichtig, bei Patienten mit erhöhten

Abbildung 2

Risiko für einen Myokardinfarkt in Abhängigkeit der Triglyceridkonzentration adjustiert nach verschiedenen Parametern. Die multivariable Adjustierung erfolgte nach Alter, Geschlecht, Bildung, Raucherstatus, Hypertonie, Statineinnahme, Geburtsjahr und Studienkohorte. Korrigiert für den Regressions-Dilutions-Bias (modifiziert nach [8])

- Abkürzungen:
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 BMI = Body Mass Index (kg/m²)



Triglyceridwerten auch das Remnant-Cholesterin und die ApoB-Konzentration zu analysieren bzw. alternativ rechnerisch die Differenz zwischen Non-HDL und LDL-C, die nicht höher als 30 mg/dL sein sollte.

MARKER FÜR DIE ABSCHÄTZUNG DES KARDIOVASKULÄREN RISIKOS

In triglyceridreichen Lipoproteinen werden Triglyceride zusammen mit Cholesterin (Remnant-Cholesterin), ApoB und anderen Apoproteinen transportiert. ApoB-haltige Lipoproteine gelangen in die Gefäßwand. Nordestgaard et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen des Remnant-Cholesterins, dem Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkten und der Gesamtmortalität. Wie bei den Triglyceriden zeigte sich eine positive Korrelation, aber ohne Abflachung der Kurve (● **Abb. 3**) [6]. Ference et al. [9] konnten vergleichbare Daten mit einem stetig und linear zunehmenden kardiovaskulären Risiko dokumentieren, wenn die ApoB-Konzentration ansteigt. Sie untersuchten hierzu Patienten mit entsprechenden genetischen Varianten. Dabei ist es für den Risikoanstieg unerheblich, ob die ApoB-Erhöhung durch klassische LDL-Partikel oder durch Polymorphismen und Mutationen aus dem Bereich der triglyceridreichen Lipoproteine bedingt ist. Je höher das ApoB-100 ist, desto höher ist das kardiovaskuläre Risiko [10]. Die Daten weisen darauf hin, dass Triglyceride selbst nicht atherogen sind. Es sind die in den triglyceridreichen Lipoproteinen anderweitig transportierten Substanzen, insbesondere das Cholesterin, Cholesterinester, aber wahrscheinlich auch das ApoB-100 und andere Apoproteine, die letztendlich die Atherogenität bedingen.

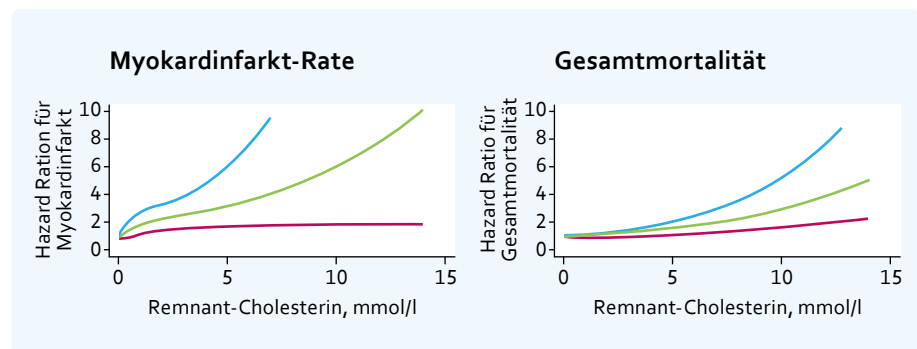


Abbildung 3

Darstellung der Assoziation von Myokardinfarkt und Gesamtmortalität mit der Konzentration von Remnant-Cholesterin im Serum (modifiziert nach [6])

Ein zweiter wichtiger Punkt ist, dass auch die triglyceridreichen Lipoproteine selbst einen Einfluss auf die Zusammensetzung und den Stoffwechsel anderer Lipoproteine haben. Bei einem hohen Anteil von triglyceridreichen Lipoproteinen verändern sich Zusammensetzung und Stoffwechsel von LDL-Partikeln. Der Anteil von direkt atherogenen Partikeln nimmt mit steigender Triglyceridkonzentration zu. Hinzu kommt, dass bei Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten auch die Funktionalität des HDL verändert ist und dass das in den triglyceridreichen Lipoproteinen enthaltene ApoC-3 und ApoE vermutlich auch direkt atherogene Prozesse moduliert [5].

Triglyceride könnten nach aktuellem Verständnis ein gewisser Marker für triglyceridreiche ApoB-100-haltige Lipoproteine sein, die atherogen wirken, wenn die Partikel nicht zu groß sind. Das wären vornehmlich VLDL-Remnants, IDL, LDL und auch das Lipoprotein (a). Allerdings sind die Veränderungen im Lipoproteinstoffwechsel bei erhöhten Triglyceridwerten so komplex, dass Non-HDL-Cholesterin und ApoB bessere Parameter zur Abschätzung der Gesamtheit der ApoB-100-haltigen Lipoproteine sind. Beide werden deshalb bei den Empfehlungen der ESC (European Society of Cardiology) als sekundäre Zielparameter zur Behandlung von Patienten mit kombinierter Hyperlipoproteinämie und erhöhten Triglyceridkonzentrationen aufgeführt [3, 5].

Varbo et al. haben die Bedeutung von Remnant-Cholesterin als Risikofaktor für ischämische Herzerkrankungen untersucht. Je höher die Triglyceridkonzentration ist, desto höher ist der Anteil des Remnant-Cholesterins am Non-HDL-Cholesterin. Mit gleichbleibenden LDL-Konzentrationen nimmt also die Menge des Non-HDL-Cholesterins zu, wenn die Triglyceridkonzentration ansteigt (● **Abb. 4**) [7]. Für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit kombinierter Hyperlipoproteinämie ist es demnach entscheidend, nicht nur das LDL zu senken, sondern auch das Remnant-Cholesterin bzw. das Non-HDL-Cholesterin.

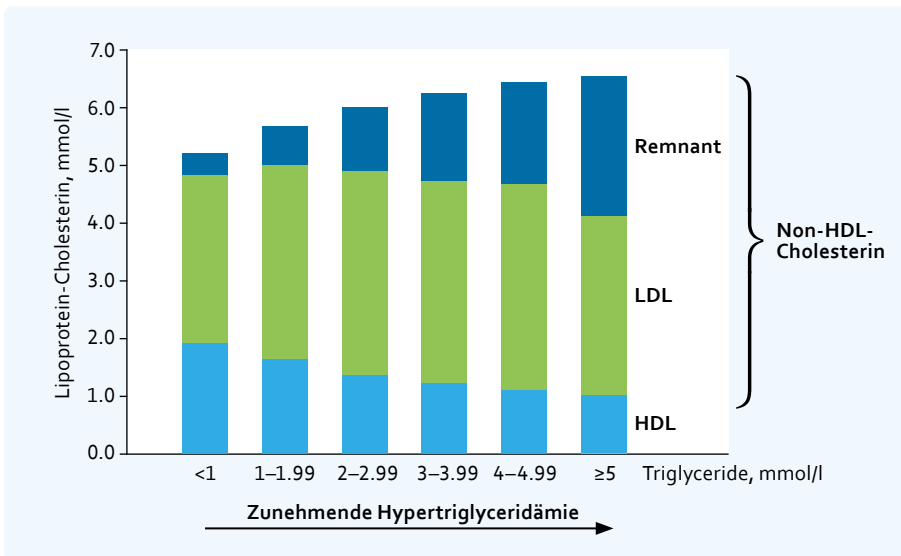


Abbildung 4
Entwicklung des Non-HDL-Cholesterins mit zunehmender Hypertriglyceridämie (modifiziert nach [7])

Abkürzungen:
HDL = High Density Lipoprotein
LDL = Low Density Lipoprotein

TRIGLYCERIDE, REMNANT-CHOLESTERIN UND AORTENKLAPPENSTENOSEN

Mit steigender Triglyceridkonzentration nimmt das Risiko für die Entwicklung von Aortenklappenstenosen um das 1,5-Fache zu, wie aktuelle epidemiologische Daten einer dänischen Arbeitsgruppe aus einer Population von 108.559 Menschen der Allgemeinbevölkerung belegen [10]. Die gleiche Arbeitsgruppe hat diese epidemiologischen Befunde mit genetischen Daten bestätigt, die erhöhte Triglyceride oder ein erhöhtes Remnant-Cholesterin als Risikofaktor für eine Aortenklappenstenose identifizieren.

ALLGEMEINE THERAPIEMASSNAHMEN BEI HYPERTRIGLYCERIDÄMIE

Die Lebensstiländerung hat bei Patienten mit erhöhten Triglyceridkonzentrationen einen hohen Stellenwert. Abbau von Übergewicht, mehr körperliche Bewegung, Ernährungsumstellung insbesondere mit einer Reduktion von schnell verstoffwechselbaren Kohlenhydraten, mehr Ballaststoffe und Gemüse und insbesondere eine Reduktion des Alkoholkonsums gehören zu den wichtigen allgemeinen Therapiemaßnahmen. Die große Bandbreite der individuellen Reaktionen auf die Lebensstiländerung spiegelt die genetische Heterogenität wider. Es gibt Menschen, deren Triglyceridspiegel sich trotz erheblicher Gewichtsreduktion kaum ändern, und es gibt Fälle, bei denen die Hypertriglyceridämie nicht mehr nachweisbar ist, nachdem auf das abendliche Bier verzichtet und das Gewicht um nur 2 kg reduziert wurde. Deshalb ist es sinnvoll, zunächst allen Patienten eine Ernährungsberatung zukommen zu lassen und ihnen eine konsequente Umsetzung der Lebensstiländerung für mehrere Wochen anzuraten [2, 3, 4].

NEUE ASPEKTE DER LEITLINIEN ZUR DYSLIPIDÄMIE

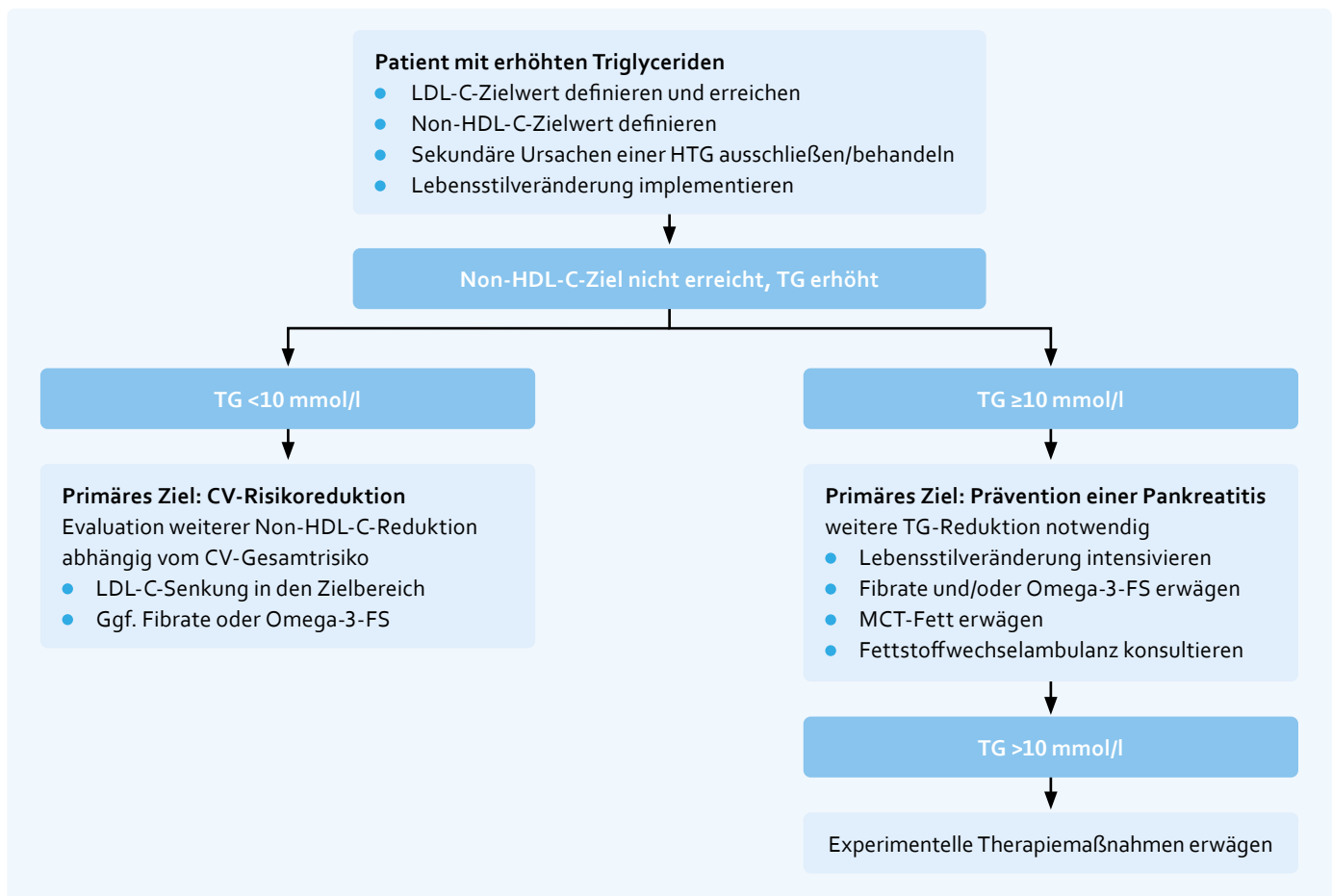
Zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention ist die Senkung der LDL-Cholesterins auch bei erhöhten Triglyceridwerten und der kombinierten Hyperlipoproteinämie das primäre Therapieziel. Abhängig von der Höhe des Risikos sind LDL-Zielwerte in den ESC-Leitlinien dokumentiert. Auch für Non-HDL-Cholesterin und ApoB geben die Leitlinien risikoabhängige Zielwerte für die Sekundärprävention vor. Für die Triglyceride gibt es aufgrund fehlender Evidenz kein klares Therapieziel, allerdings werden Konzentrationen unterhalb von 150 mg/dl (<1,7 mmol/l) mit einem niedrigeren Risiko assoziiert, und bei höheren Werten wird empfohlen, nach weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren zu suchen [3].

Die aktuellen ESC-Leitlinien empfehlen auf einem Ib-Level für Hochrisikopatienten mit einer Triglyceridkonzentration von >200 mg/dl (>2,3 mmol/l) die Gabe von Statinen als Medikamente der ersten Wahl. Wenn im Rahmen der Primärprävention das LDL-C-Therapieziel erreicht wird und die Triglyceridkonzentrationen immer noch >200 mg/dl (>2,3 mmol/l) liegen, kann zusätzlich Fenofibrat oder Bezafibrat eingesetzt werden. Diese Klasse-IIb-Empfehlung gilt auch für Hochrisikopatienten. Aufgrund aktueller Evidenz, die in den nächsten Kapiteln dargestellt wird, wurde in den ESC-Leitlinien für Hochrisikopatienten mit Triglyceridspiegeln zwischen 135 und 499 mg/dl (1,5 und 5,6 mmol/l) trotz Statintherapie die Gabe von Icosapent-Ethyl in einer Dosierung von zweimal 2 g/Tag als Klasse-IIa-Empfehlung aufgenommen [3].

Die zeitgemäßen Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten wurden in einem Algorithmus zusammengefasst (● **Abb. 5**) [4]. Wenn unter Lebensstiländerung und einer Therapie mit Statinen das Therapieziel für Non-HDL-Cholesterin nicht erreicht wird und die Triglyceridkonzentrationen weiter erhöht sind, wird für Patienten mit Triglyceridkonzentrationen unterhalb und oberhalb von 10 mmol/l eine differenzierte Therapieeskalation emp-

Abbildung 5
Algorithmus zur zeitgemäßen Behandlung der Hypertriglyceridämie (modifiziert nach [4])

- Abkürzungen:
 TG = Triglyceride
 HDL = High Density Lipoprotein
 LDL = Low Density Lipoprotein
 CV = Kardiovaskulär
 FS = Fettsäuren
 HTG = Hypertriglyceridämie
 MCT = Mittelkettige Triglyceride



fohlen, die den zusätzlichen Einsatz von Fibraten und/oder Omega-3-Fettsäuren vorsieht. Bei Konzentrationen von <10 mmol/l steht dabei die kardiovaskuläre Risikoreduktion im Vordergrund, bei Werten ≥ 10 mmol/l ist die Prävention einer Pankreatitis primäres Therapieziel [4].

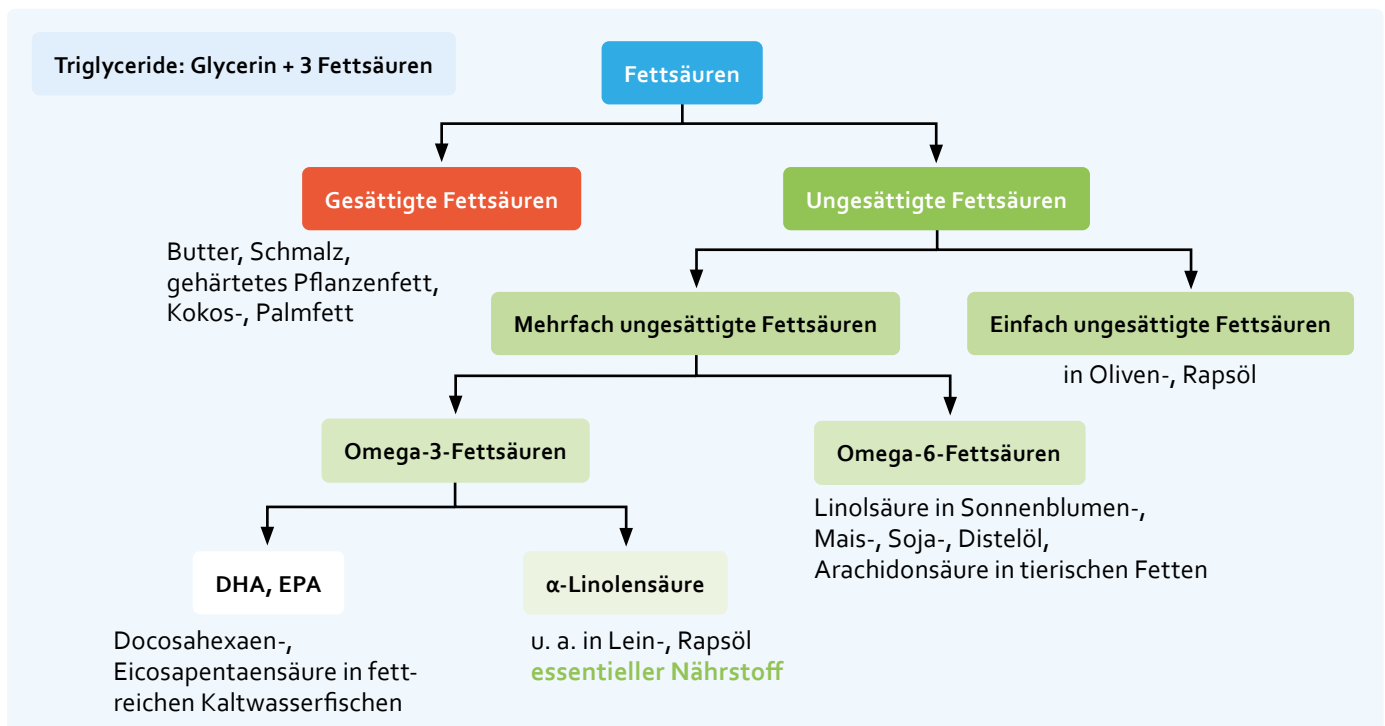
OMEGA-3-FETTSÄUREN ZUR REDUKTION DES RESIDUALEN RISIKOS BEI KARDIOVASKULÄREN RISIKOPATIENTEN

Die einfache Aufteilung in schlechte gesättigte Fettsäuren und gute ungesättigte Fettsäuren muss aufgrund von neuen Erkenntnissen differenzierter betrachtet werden. In der Ernährung scheinen nicht die gesättigten Fettsäuren mit einem negativen Risiko assoziiert zu sein, sondern eher die Nahrungsmittel mit einem hohen glykämischen Index [12]. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden in Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren unterteilt. Bei der alpha-Linolensäure, einer Omega-3-Fettsäure, handelt es sich um einen essenziellen Nahrungsbestandteil, der im Körper selbst nicht synthetisiert werden kann. Er ist zum Beispiel in Lein- und Rapsöl enthalten und wird nach Aufnahme im Körper zu den Omega-3-Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) umgewandelt (● Abb. 6) [11]. Es gibt zahlreiche kontrollierte Studien, die den Nutzen von niedrig dosierten Omega-3-Fettsäuren bei kardiovaskulären Risikopatienten nachweisen sollten. Meist wurden Mischungen aus DHA und EPA in Dosierungen von bis zu 1 g/Tag eingesetzt. Es konnten damit weder negative noch positive Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse dokumentiert werden, was die Metaanalyse von Aung et al. eindrucksvoll zusammenfasst [13]. Selbst in Untersuchungen mit einer sehr hohen methodischen Qualität, wie den ASCEND- und VITAL-Studien [14, 15], konnte mit niedrig dosierten Omega-3-Fettsäuren kein positiver Effekt erzielt werden.

Abbildung 6

Einteilung der nahrungsrelevanten Fettsäuren mit Quellenangaben (modifiziert nach [12])

Abkürzungen:
DHA = Docosahexaensäure
EPA = Eicosapentaensäure



REDUKTION DES KARDIOVASKULÄREN RISIKOS MIT HOCH DOSIERTEN EPA/DHA-MISCHPRÄPARATEN BEI HOCHRISIKOPATIENTEN

In der STRENGTH-Studie wurde eine Tagesdosis von 4 g Omega-3-Fettsäuren als Mischung aus DHA und EPA mit Maisöl als Placebo verglichen. Insgesamt wurden 13.000 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko oder manifester Arteriosklerose in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war unter anderem eine Trigly-

ceridkonzentration unter einer Therapie mit Statinen zwischen 180 und 500 mg/dl. Bei einem Stand von 1384 erreichten Endpunkten wurde die Studie im Januar 2020 vorzeitig beendet. Das Ergebnis war trotz der hohen Dosierung neutral (● Abb. 7) [16]. Auch die OMEMI-Studie zur Sekundärprävention bei 1027 älteren Patienten (70 bis 82 Jahre) mit einem zwei bis acht Wochen alten Myokardinfarkt und mittleren Triglyceridspiegeln von 111,4 mg/dl zeigte keinen positiven Effekt. Hier wurde eine Tagesdosis von 1,8 g Omega-3-Fettsäuren mit Maisöl als Placebo verglichen [17]. In beiden Studien wurde ein Trend zu häufigerem Vorhofflimmern in der Therapiegruppe dokumentiert.

Abbildung 7

Kaplan-Meier-Darstellung des primären Endpunktes der STRENGTH-Studie (MACE) der Gesamtpopulation (modifiziert nach [16])

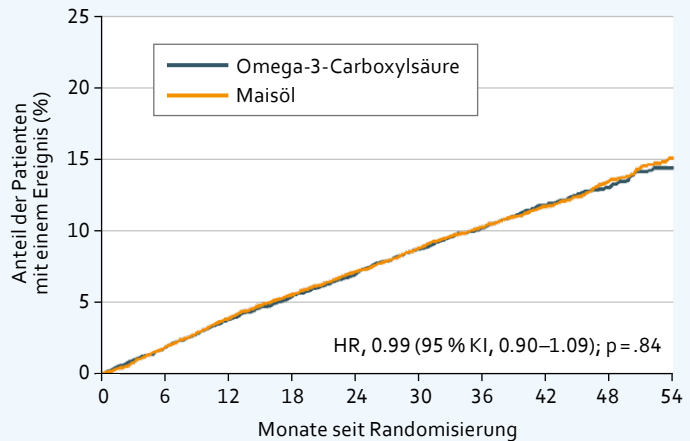
Abkürzungen:
MACE = Major Adverse Cardiac Event
HR = Hazard Ratio
KI = Konfidenzintervall

Abbildung 8

Kaplan-Meier-Darstellung der Koronarereignisraten in den verschiedenen Kohorten der JELIS-Studie. Untersucht wurde die Risikoreduktion mit und ohne Eicosapentaensäure (1,8 g/Tag) bei japanischen Patienten mit Hypercholesterinämie (modifiziert nach [18])

Abkürzungen:
EPA = Eicosapentaensäure
HR = Hazard Ratio

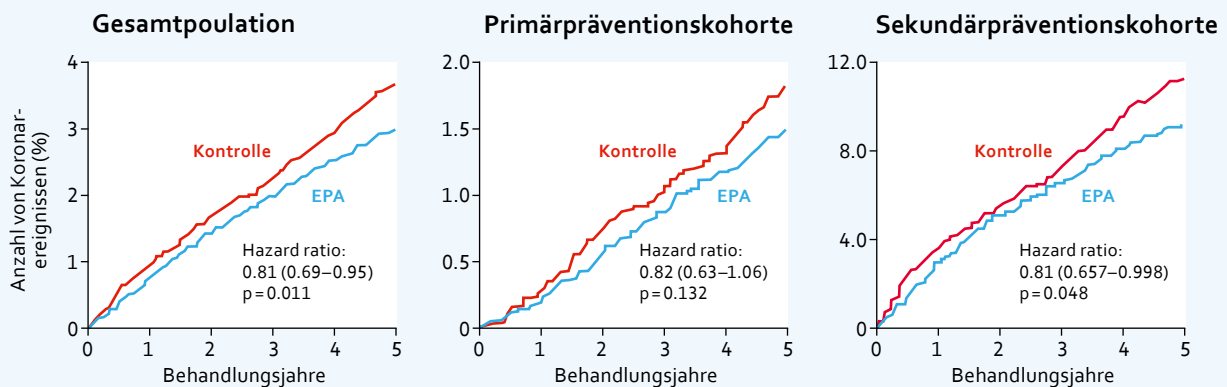
Primärer Endpunkt (MACE), Gesamtpopulation



Anzahl Patienten mit Risiko	6	12	18	24	30	36	42	48	54	
Omega-3-Carboxylsäure	6539	6372	6200	6060	5917	5751	4900	2965	1535	567
Maisöl	6539	6373	6207	6083	5906	5754	4899	2995	1508	562

ICOSAPENT-ETHYL ZUR EREIGNISREDUKTION BEI KARDIOVASKULÄREN HOCHRISIKOPATIENTEN

Die isolierte Icosapent-Ethylsäure, kurz Icosapent-Ethyl, ist im Vergleich zu den bislang verwendeten Omega-3-Fettsäuregemischen kein Nahrungsergänzungsmittel, sondern ein Arzneimittel. Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanz wurden erstmals klinisch in der JELIS-Studie geprüft. Insgesamt 18.645 japanische Patienten mit Triglyceridwerten $\geq 6,5$ mmol/l wurden mit 1,8 g Icosapent-Ethyl behandelt, um den Einfluss auf die Inzidenz von Koronarereignissen zu dokumentieren. Es gab in dieser Studie keine Placebogruppe und keine Verblindung für Studienteilnehmer und Studienärzte. Die Auswertung erfolgte allerdings verblindet.



Anzahl Patienten mit Risiko	Gesamtpopulation						Primärpräventionskohorte						Sekundärpräventionskohorte					
Kontrollgruppe	9319	8931	8671	8433	8192	7958	7478	7204	7103	6841	6678	6508	1841	1727	1658	1592	1514	1450
Behandlungsgruppe	9326	8929	8658	8389	8153	7924	7503	7210	7020	6823	6649	6482	1823	1719	1638	1566	1504	1442

Die mittlere Behandlungszeit betrug 4,6 Jahre. Trotz der niedrigen absoluten Ereignisraten zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion (Hazard Ratio 0,81; 95%-KI 0,69–0,95, $p = 0,011$) bei der Gesamtpopulation (● **Abb. 8**) [18].

In der REDUCE-IT-Studie wurden insgesamt 8179 Patienten eingeschlossen und im Median über 4,9 Jahre randomisiert doppelblind entweder mit zweimal 2 g Icosapent-Ethyl oder Mineralöl als Placebo behandelt. Einschlusskriterien waren ein Alter ≥ 45 Jahre und eine etablierte kardiovaskuläre Erkrankung (Sekundärpräventionskohorte) oder ein Alter ≥ 50 Jahre, Diabetes mellitus und mindestens ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor (Primärpräventionskohorte). Die Nüchtern-Triglyceridkonzentrationen zu Studienbeginn sollten zwischen ≥ 135 und < 500 mg/dl liegen, die LDL-C-Konzentration unter einer regelmäßigen Statintherapie (mit oder ohne zusätzliche Gabe von Ezetimib) sollte < 100 mg/dl betragen. Die tatsächlichen mittleren Triglyceridspiegel lagen bei 216 mg/dl und die LDL-C-Konzentration bei 75 mg/dl. In der Kaplan-Meier-Darstellung des wichtigen sekundären kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) trennen sich die Ereigniskurven nach etwa einem bis 1,5 Jahren Therapie, was als Hinweis auf einen verzögerten Wirkungsmechanismus gedeutet werden kann (● **Abb. 9**) [19]. Icosapent-Ethyl senkt das absolute Risiko eindrucksvoll und statistisch signifikant um 3,6 % (Hazard Ratio 0,74; 95%-KI 0,65–0,83; $p < 0,001$). Die Number needed to treat (NNT) ist mit 28 sehr niedrig. Die relative Risikoreduktion von etwa 25 % ist homogen verteilt und gilt sowohl für den kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt als auch für den Schlaganfall [20]. In der REDUCE-IT-REVASC-Auswertung wurde der Einfluss von Icosapent-Ethyl auf die Zeit bis zur perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) und die Zeit bis zu einer koronaren Bypass-OP analysiert. Auch hier zeigte sich eine eindrucksvolle signifikante Wirksamkeit [21].

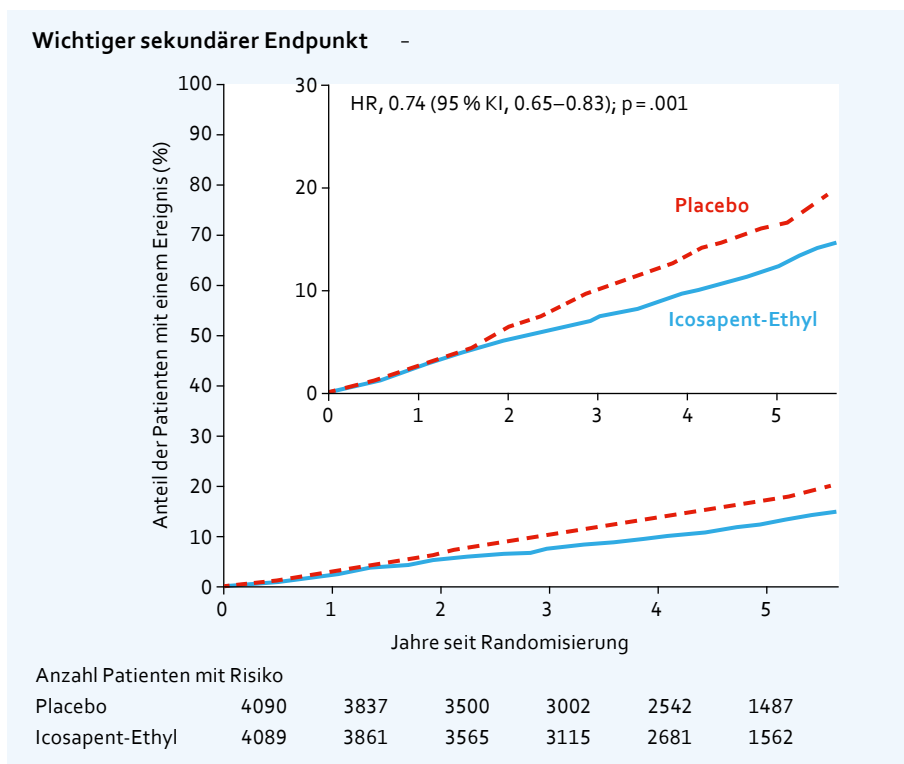


Abbildung 9

Kaplan-Meier-Darstellung der kumulativen Inzidenz des kombinierten sekundären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) der REDUCE-IT-Studie (modifiziert nach [19])

Abkürzungen:
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall

Icosapent-Ethyl erwies sich als sehr gut verträglich. Auffällig waren lediglich etwas häufigere Blutungsereignisse mit 2,7 % in der Therapiegruppe und 2,1 % in der Placebogruppe ($p = 0,06$) sowie häufigeres Vorhofflimmern unter Icosapent-Ethyl (5,3 % vs. 3,9 % unter Placebo, $p = 0,003$) (● **Abb. 10**) [19]. Ein Trend zu häufigerem Vorhofflimmern bei insgesamt niedriger Inzidenz zeigte sich auch bei den STRENGTH- und OMEMI. Hierzu gibt es noch keine klare Hypothese.

	Icosapent-Ethyl (n=4089)	Placebo (n=4090)	p-value
Blutungsbedingte Störungen	111 (2.7 %)	85 (2.1 %)	0.06
Gastrointestinale Blutungen	62 (1.5 %)	47 (1.1 %)	0.15
Blutungen im Zentralnervensystem	14 (0.3 %)	10 (0.2 %)	0.42
Andere Blutungen	41 (1.0 %)	30 (0.7 %)	0.19
<ul style="list-style-type: none"> Keine schwerwiegenden Blutungsereignisse in beiden Behandlungsgruppen Anerkannte hämorrhagische Schlaganfälle: 13 Icosapent-Ethyl-Patienten versus 10 Placebopatienten; p = 0.55 			
	Icosapent-Ethyl (n=4089)	Placebo (n=4090)	p-value
Durchfälle	367 (9.0 %)	453 (11.1 %)	0.002
Periphere Ödeme	267 (6.5 %)	203 (5.0 %)	0.002
Obstipation	221 (5.4 %)	149 (3.6 %)	<0.001
Vorhofflimmern	215 (5.3 %)	159 (3.9 %)	0.003
Anämie	191 (4.7 %)	236 (5.8 %)	0.03

Abbildung 10

Darstellung der Anzahl der Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen (Inzidenz in %) während der REDUCE-IT-Studie (modifiziert nach [19])

Die Senkung der Triglyceridkonzentration durch Icosapent-Ethyl um im Mittel 19,7 % kann diese Risikoreduktion allein nicht erklären. Sie ist unabhängig von der Ausgangs-Triglyceridkonzentration und vom Ausmaß der erreichten Triglyceridsenkung. Es besteht auch keine Abhängigkeit von der Statintherapie, vom LDL-C und vom hochsensitiven C-reaktiven Protein (CRP). Letzteres würde auf einen antiinflammatorischen Wirkungsmechanismus hinweisen [22].

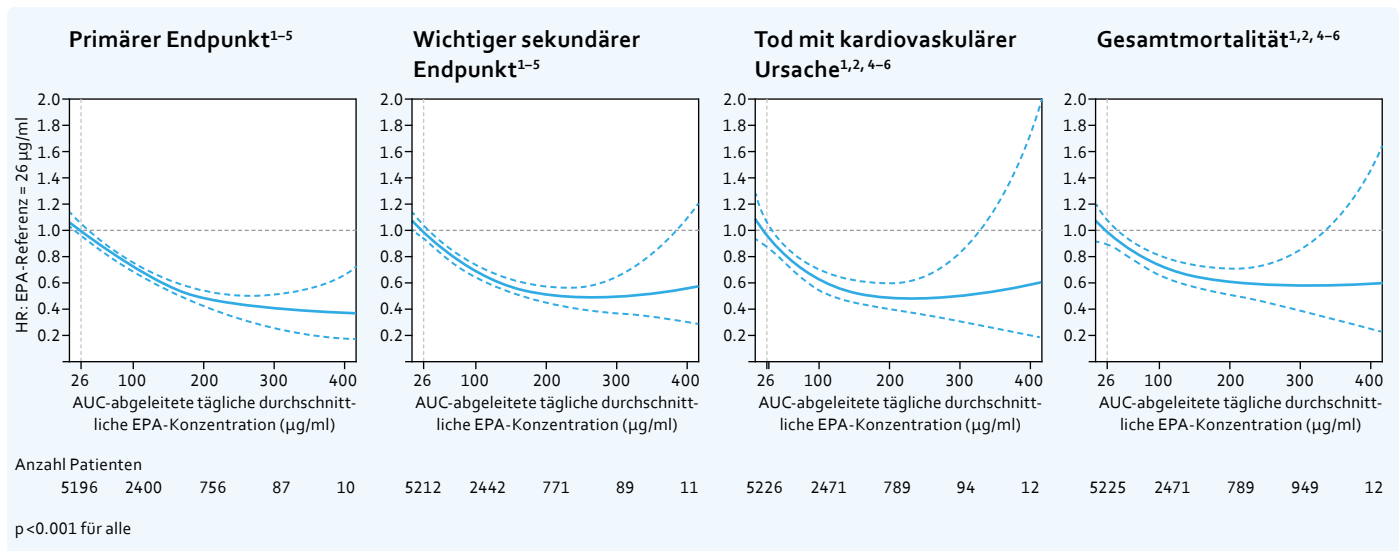
Die Verwendung von Mineralöl als Placebo war Gegenstand einer intensiven und detaillierten wissenschaftlichen Diskussion, weil die Zusammensetzung dieses Öles nicht eindeutig definiert ist. Es wurde diskutiert, ob Bestandteile im Mineralöl die Absorption der Statine verändert und damit die LDL-C-Spiegel beeinflusst haben könnte. Nach Analysen für die FDA (Food and Drug Administration) wurde jedoch eine maximal mögliche 3,1%ige Verschlechterung der in der REDUCE-IT-Studie erreichten Risikoreduktion über eine mineralöl-bedingte Beeinflussung der Statinabsorption kalkuliert. Die mit Icosapent-Ethyl erreichte Risikoreduktion wäre dann aber immer noch eindrucksvoll und statistisch signifikant [23].

Aufgrund der Datenlage wurde Icosapent-Ethyl Ende März 2021 von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Senkung des trotz Statintherapie fortbestehenden Residualrisikos für kardiovaskuläre Ereignisse zugelassen, konkret zur

- Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceridwerten $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dL) sowie
- bei nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder
- bei Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

HYPOTHESEN ZUM MECHANISMUS DER KARDIOVASKULÄREN PROTEKTIVEN WIRKUNG

Der Wirkungsmechanismus von Omega-3-Fettsäuren und Icosapent-Ethyl ist unklar. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven, die sich erst spät trennen und danach stetig weiter auseinanderdriften, könnte als Hinweis auf einen verzögert eintretenden und nachhaltigen Mechanismus gedeutet werden. Die Arbeitsgruppe der REDUCE-IT-Studie hat in einem Poster dargestellt, ob die in der Studie erreichten Serumkonzentrationen von Icosapent-Ethyl mit den kardiovaskulären Endpunkten korrelieren und einen Zusammenhang bestätigen (● **Abb. 11**) [24].



Experimentelle Studien mit der koronaren CT-Angiografie als Bildgebungsverfahren haben gezeigt, dass hohe Eicosapentaensäurespiegel das Signal für perikoronares Fettgewebe dämpfen, was als neuer Marker für Entzündungsprozesse identifiziert wurde [25]. Eine australische Arbeitsgruppe konnte an 40 Probanden, die über 30 Tage entweder mit 4 g Omega-3-Fettsäuren/Tag (EPA, DHA, Fischöl) oder Placebo behandelt wurden, Expressionsveränderungen verschiedener Marker dokumentieren, die für einen antiinflammatorischen Effekt sprechen [26]. Außerdem gibt es Hypothesen, dass die Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA unterschiedliche Wirkungen auf die Struktur und Permeabilität von Zellmembranen haben könnten, was die divergenten Ergebnisse der STRENGTH- und REDUCE-IT-Studie erklären könnte [27].

FAZIT

- Hohe Triglyceridkonzentrationen sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.
- Im Gegensatz zu den ApoB-100-haltigen Lipoproteinen sind Triglyceride selbst nicht atherogen.
- Zur Abschätzung des Residualrisikos ist die Bestimmung von ApoB-100 oder Non-HDL-Cholesterin geeignet.
- Die Primärtherapie von Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten erfolgt zur kardiovaskulären Risikoreduktion mit Statinen und kann mit Ezetimib und/oder Fibraten eskaliert werden.
- Bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit Triglyceridspiegeln ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) trotz Statintherapie ist die Gabe von Icosapent-Ethyl in einer Tagesdosis von zweimal 2 g eine weitere evidenzbasierte Option zur Senkung des Residualrisikos.
- Der Wirkungsmechanismus der Omega-3-Fettsäuren ist nicht bekannt. Es gibt u. a. Hypothesen in Richtung einer antiinflammatorischen oder zellmembranverändernden Wirkung.

Abbildung 11

Darstellung des primären und sekundären Composite-Endpunktes, des kardiovaskulären Todes und der Gesamtmortalität aus der REDUCE-IT-Studie in Abhängigkeit von der EPA-Serumkonzentration. Bei der aus der AUC abgeleiteten durchschnittlichen täglichen Serum-EPA-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$) handelt es sich um den Tagesdurchschnitt von allen verfügbaren Post-Baseline-EPA-Messungen vor einem Ereignis. Die Dosis-Wirkungs-Hazard-Ratio (durchgezogene blaue Kurven) und die 95 %-Konfidenzintervalle (gestrichelte blaue Kurven) wurden aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Spline-Term für EPA abgeschätzt und adjustiert nach Randomisierungsfaktoren sowie Compliance¹, Alter², Geschlecht³, Baseline Diabetes⁴, hsCRP⁵, Behandlungscompliance⁶. Der P-Wert beträgt $p < 0,001$ für den nicht linearen Trend und für die Regressionskurve (modifiziert nach [24])

Abkürzungen:
 EPA = Eicosapentaensäure
 AUC = Area under the curve
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 hsCRP = hochsensitives C-reaktives Protein

LITERATUR

1. Vardas P, Timmis A. ESC Cardiovascular Realities 2020 – Flipsnack, Illustrated Atlas of Key European Statistics. <https://www.flipsnack.com/Escardio/esc-cardiovascular-realities-2020/full-view.html> (letzter Zugriff: 31. Mai 2021)
2. Parhofer KG. Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Dtsch Ärzteblatt Int* 2016;113: 261–268
3. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188
4. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2020;41:99–109
5. Parhofer KG. Residuales Risiko – Wie wichtig sind die Triglyzeride? Vortrag auf dem Symposium: Residuales Risiko: Welche Bedeutung haben nicht-LDL senkende Ansätze im Lipidstoffwechsel? 87. Jahrestagung der DGK, 10. April 2021 (virtuell)
6. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics and Biology. *Circ Res* 2016;118:547–563
7. Varbo A et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–436
8. Pedersen SB et al. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016;176(12):1834–1842
9. Ference BA et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA* 2019;321:364–373
10. Kaltoft M et al. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2020;41(24):2288–2299
11. Yusuf S et al. Modifyable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10226):795–808
12. Laufs U. Aktuelle Daten zu Lipid-Medikamenten, die nicht das LDL senken, Vortrag auf dem Symposium: Residuales Risiko: Welche Bedeutung haben nicht-LDL senkende Ansätze im Lipidstoffwechsel? 87. Jahrestagung der DGK, 10. April 2021 (virtuell)
13. Aung T et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225–234
14. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 2018;379(16):1540–1550
15. VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *New Engl J Med* 2019;380(1):33–44
16. Nicholls SJ et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(22):2268–2280
17. Kalstad AA et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients after Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021;143(6):528–539
18. Yokoyama M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098
19. Bhatt DL et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11–22
20. Bhatt DL et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *JACC* 2019;73(22):2791–2802
21. Peterson BE et al. Reduction in Revascularization With Icosapent Ethyl: Insights From REDUCE-IT Revascularization Analyses. *Circulation* 2021;143(1):33–44
22. Bhatt DL et al. Reduction in First and Total Ischemic Events With Icosapent Ethyl Across Baseline Triglyceride Tertiles. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1159–1161
23. FDA Briefing Document Nov 14, 2019. <https://www.fda.gov/media/132477/download> (letzter Zugriff: 18. Mai 2021)

24. Bhatt DL. ACC/WCC 2020, Chicago (virtuell)
25. Bittner DO et al. High levels of eicopentaenoic acid are associated with lower pericoronary adipose tissue attenuation as measured by coronary CTA. *Atherosclerosis* 2021;316:73–78
26. Pisaniello AD et al. Omega-3 fatty acids ameliorate vascular inflammation: a rationale for their atheroprotective effects. *Atherosclerosis* 2021; 324:27–37
27. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicopentanaeic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40:1135–1147

Autor

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland
Uniklinik RWTH Aachen
Med. Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Amarin Germany GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: MattLphotography – shutterstock.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Was wird in den ESC-Leitlinien von 2019 zur Behandlung der Dyslipidämien als medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei Hypertriglyceridämie empfohlen?

- Statine
- Omega-3-Fettsäuren
- Bezafibrat
- PCSK9-Inhibitoren
- Ezetimib

? Welcher Partikel gehört NICHT zu den triglyceridreichen Lipoproteinen?

- VLDL
- Chylomikronen
- Chylo-Remnants
- LDL
- IDL

? Welche Parameter sind zur Abschätzung des residualen Risikos bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit Hypertriglyceridämie geeignet?

- Lp (a) und VLDL
- HDL
- ApoB und Non-HDL-Cholesterin
- Triglyceride
- CRP und Gesamtcholesterin

? Der Anteil welcher cholesterinhaltigen Lipoproteinfraktion nimmt mit steigenden Triglyceridkonzentrationen stetig zu?

- HDL
- LDL
- Remnant-Cholesterin
- Lp (a)
- sdLDL

? Ab welcher Triglyceridkonzentration ist die Prävention einer Pankreatitis das primäre Therapieziel bei Patienten mit Hypertriglyceridämie?

- ≥ 3 mmol/l
- ≥ 5 mmol/l
- ≥ 8 mmol/l
- ≥ 10 mmol/l
- Keine Aussage ist richtig, weil eine Pankreatitis nicht mit hohen Triglyceridkonzentrationen assoziiert ist

? Welche Aussage zur REDUCE-IT-Studie ist richtig?

- Zweimal 2 g/Tag Icosapent-Ethyl wurden mit Mineralöl als Placebo verglichen.
- In der Therapiegruppe wurde der wichtige sekundäre kombinierte Endpunkt gegenüber der Placebogruppe um absolut 3,6 % gesenkt.
- Nebenwirkungen waren insgesamt selten, aber unter Icosapent-Ethyl wurde häufiger Vorhofflimmern beobachtet als unter Placebo.
- Die Wirksamkeit von Icosapent-Ethyl in Bezug auf die Risikoreduktion war unabhängig von der erreichten Triglyceridsenkung.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Wie hoch muss die Triglyceridkonzentration unter einer Statintherapie mindestens sein, damit Icosapent-Ethyl zulassungsgemäß verordnet werden kann?

- 50 mg/dl
- 70 mg/dl
- 100 mg/dl
- 120 mg/dl
- 150 mg/dl

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Omega-3-Fettsäuren ist falsch?

- Niedrig dosierte Omega-3-Fettsäuren konnten bislang in keiner Studie das kardiovaskuläre Risiko senken.
- In der STRENGTH-Studie konnte mit hoch dosierten Omega-3-Fettsäuren kein positiver Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko dokumentiert werden.
- Icosapent-Ethyl wurde mit einer Tagesdosis von 1 g bei Hochrisikopatienten mit Triglyceridwerten ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) trotz Statintherapie zugelassen.
- Die meisten Studien zu Omega-3-Fettsäuren wurden mit Mischungen aus DHA und EPA durchgeführt.
- Der Wirkungsmechanismus von Omega-3-Fettsäuren zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist bislang nicht geklärt.

? Welche allgemeinen Maßnahmen im Rahmen der Lebensstiländerung werden bei Patienten mit Hypertriglyceridämie empfohlen?

- Gewichtsreduktion
- Mehr körperliche Bewegung
- Ernährungsumstellung (weniger Kohlenhydrate, mehr Gemüse und Fisch)
- Reduktion des Alkoholkonsums
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zu den Fettsäuren ist falsch?

- Alpha-Linolensäure ist ein essenzieller Nahrungsbestandteil, den der Körper nicht selbst synthetisieren kann.
- Alle gesättigten Fettsäuren haben eine ungünstige Wirkung und sind nachweislich atherogen.
- DHA und EPA werden im Körper aus alpha-Linolensäure synthetisiert.
- Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden in Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren unterteilt.
- Butter, Schmalz und Palmfett enthalten überwiegend gesättigte Fettsäuren.