

Schwierig zu beeinflussender Risikofaktor jetzt therapierbar?

Günstige Beeinflussung von Lp(a) durch das Ginkgo biloba Spezialextrakt EGb 761®

Der wiederholt nachgewiesene Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigt, dass erhöhte Lp(a)-Werte, ähnlich wie erhöhtes LDL-Cholesterin, kausal mit vorzeitigen kardiovaskulären Krankheiten assoziiert sind. Diese Assoziation ist kontinuierlich ohne eine Schwelle oder Abhängigkeit von LDL- oder NON-HDL-Cholesterinspiegeln.

Lp(a) kann eine prothrombotische/anti-fibrinolytische Wirkung induzieren, da ein Teil des Trägerproteins, Apolipoprotein (a), strukturelle Ähnlichkeiten mit Plasminogen und Plasmin hat, aber keine fibrinolytische Aktivität aufweist. Andererseits kann Lp(a) die Atherosklerose beschleunigen, weil es, wie LDL, Apolipoprotein B enthält, cholesterinreich ist und thrombotisch wirken kann (1). Die Beziehung zwischen erhöhtem Lp(a), Schlaganfall und nicht kardiovaskulärem Tod wurde kürzlich in einer Metaanalyse von 36 Studien mit 126634 Teilnehmern bewiesen (2).

Die Lp(a)-Konzentration ist zu etwa 74% genetisch determiniert (3). Im Gegensatz zu LDL ist Lp(a) wenig beeinflussbar durch Lebensstiländerungen und Diät. Lp(a) Plasmawerte können aber durch Schilddrüsen – und durch weibliche Geschlechtshormone verändert werden. Statine und andere Lipidsenker mit Ausnahme von Niacin haben praktisch keinen Einfluss auf Lp(a)-Plasmawerte. Es

ist unabhängig von andern Lipidwerten, hat aber einen Effekt auf oxLDL und vice versa. Lp(a) und oxLDL steigen nach einer perkutanen Intervention für wenige Stunden sehr steil an (4). Der Einfluss von Lp(a) auf oxLDL ist speziell interessant, weil Lp(a) sonst keine Korrelation mit anderen Lipidwerten zeigt (5), zwischen oxLDL und Lp(a) aber eine aussergewöhnliche signifikante Korrelation besteht ($r = -0.84$; $p < 0.0176$) (6,7). Der Spezialextrakt EGb 761® von Ginkgo biloba senkt die Plasmakonzentration von Lp(a) und zeigt einen günstigen Einfluss auf die Bildung atherosklerotischer Plaques

Untersuchungen zur Bildung atherosklerotischer Plaques

Die Wirkungen von EGb 761® wurden von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. G. Siegel, Berlin, mit einem speziellen Verfahren, welches die Verfolgung der Nanoplaquebildung erlaubt, untersucht (Patent EP 0946876) (8,9,10). Die

Konzentration von Lp(a) und hs-CRP wurde mit konventionellen Methoden bestimmt (11).

Ginkgo ist als Sauerstoffradikalfänger bekannt und hat eine hohe antioxidative Kapazität. Es ist auch ein potenter Vasodilatator. Entsprechend wurden nach 2-monatiger Einnahme von EGb 761® eine signifikante Zunahme der Superoxiddismutase (SOD) und der Glutathionperoxidase GPx und eine signifikante Senkung des oxLDL/LDL Verhältnisses beobachtet (Tab. 1). Zwischen SOD, GPx und oxLDL/LDL besteht eine direkte lineare Korrelation. Die Reduktion von oxLDL/LDL, Lp(a) und cGMP sind massgeblich für die Nanoplaqueverminderung verantwortlich. Ihr relativer Beitrag in Abhängigkeit von der Ca²⁺-Konzentration wurde durch multiple Korrelation zwischen der Nanoplaquereduktion und diesen 3 Risikofaktoren berechnet. Den bedeutendsten Anteil scheint dabei die Konzentration von Lp(a) zu haben (43.3.%) (Abb. 1)

Wirkung von EGb 761® auf Lp(a) und hs-CRP

Bei einer detaillierten Untersuchung der Subfraktionen von LDL wurde eine ausgeprägte Senkung von Lp(a) durch EGb 761® bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Ri-

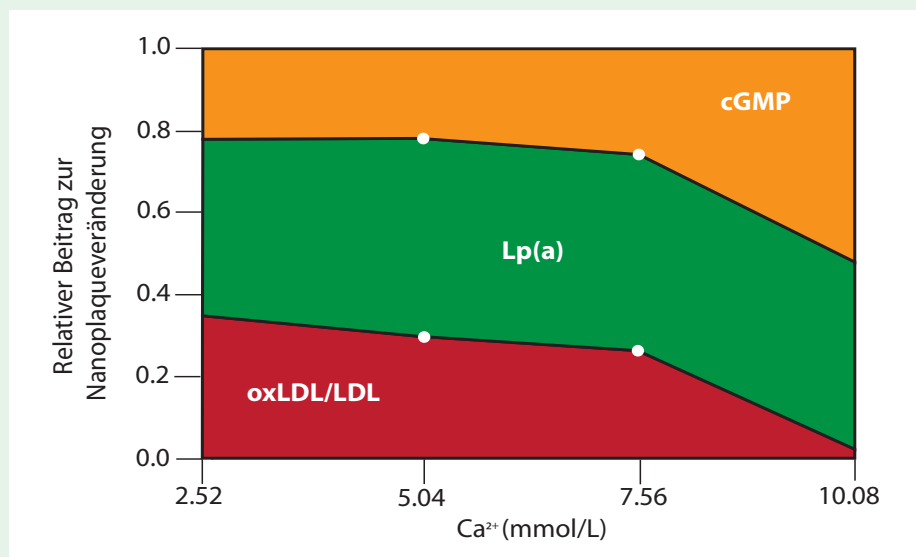


Abb. 1: Relativer Beitrag von oxLDL/LDL, Lp(a) und cGMP an der Änderung der Nanoplaquebildung in Abhängigkeit von der Kalziumkonzentration

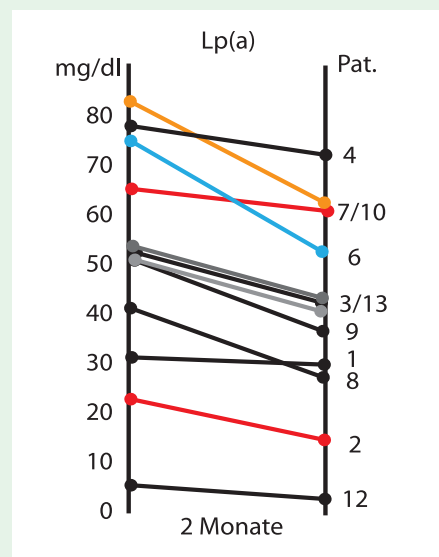


Abb. 2: Lp(a) Konzentrationen bei 11 Patienten mit metabolischem Syndrom unter Behandlung mit EGb 761® (12)

siko festgestellt (10). Lp(a) wurde um 26.3% signifikant ($p < 0.001$) gesenkt. Im Mittel fiel die Lp(a) Konzentration von 508mg/l auf 395 mg/l ab. Nur 2 Patienten wiesen eine normale Lp(a) Konzentration von 53 bzw 225 mg/l auf, während die übrigen Patienten Werte zwischen 312 bis 831 mg/l hatten. Es ist von Bedeutung, dass die Lp(a)-Senkung durch EGb 761® nicht nur bei Patienten mit pathologischen Lp(a)-Werten sondern auch bei den beiden Patienten mit normalen Werten im Mittel um 50.2% gesenkt wurde, was bedeutend mehr als der Durchschnitt bei allen 11 Patienten war.

EGb 761® hat nicht nur einen günstigen Effekt auf die atherosklerotische Nanoplaquebildung und die Grösse der Nanoplaque, das Verhältnis oxLDL/LDL und die Konzentration von Lp(a), sondern auch auf hs-CRP ein Marker für systemische Inflammation (12, 13) (Tab. 1). Die Inflammation ist ein wesentliches Element in der Atherogenese und hs-CRP wird als Ausdruck für das Vorhandensein atherosklerotischer inflammatorischer Prozesse angesehen. Die US Preventive Service Task Force (USPSTF) stellt fest, dass ungefähr 11% der im Framingham Score als intermediär klassifizierten Männer aufgrund der hs-CRP-Bestimmung als Hochrisiko reklassifiziert würden und ungefähr 12% als Niedrigrisiko. Die ESC Guidelines empfehlen die Bestimmung von hs-CRP als Teil einer verfeinerten Risikoabschätzung bei Patienten mit einem ungewöhnlichen oder moderaten kardiovaskulären Risikoprofil (14)

Die Senkung von hs-CRP mit EGb 761® entspricht ungefähr derjenigen von Statinen, die hs-CRP ebenfalls wirkungsvoll senken. hs-CRP wird oft mit der Plaquestabilität, einem wesentlichen Faktor in der Pathogenese von Herzinfarkt und Schlaganfall, in Verbindung gebracht.

Langzeitbehandlung mit EGb 761®

Die nach 2 Monaten beobachteten günstigen Effekte auf atherogene Parameter wurden nach 5 Jahren Einnahme von EGb 761® zusätzlich verstärkt (Tabelle 2).

Die Nanoplaquebildung und Nanoplaquegrösse wurde nach 5 Jahren gegenüber der 2 monatigen Einnahme um ca das Doppelte reduziert, die Aktivität der SOD verdoppelt, diejenige der GPx mehr als verzehnfacht. Das Verhältnis oxLDL/LDL wurde um mehr als das Doppelte gesenkt, Lp(a) beinahe um das Dreifache.

	vorher	nachher	Änderung (%)	Signifikanz
oxLDL/LDL (U/g)	65.1 ± 3.0	50.7 ± 2.4	21.0	<0.0020
Lp(a) (mg/dl)	50.8 ± 7.3	39.5 ± 6.3	-6.3	<0.0010
hs-CRP (mg/l)	8.9 ± 4.1	4.9 ± 2.5	-39.3	<0.0049
IL-6 (pg/ml)	3.0 ± 0.5	2.6 ± 0.5	-12.9	<0.0407

Tab. 1: Änderung verschiedener in der Atherogenese wichtiger Parameter durch EGb 761® (12,13)

	Nach 2 Monaten (%-Änderung)	Nach 5 Jahren (%-Änderung)
Nanoplaquebildung	-11.9	-25.2
Nanoplaquegrösse	-24.4	-46.1
oxLDL/LDL	-17.0	-39.8
Lp(a)	-23.4	-59.1

Tab. 2: Langzeitwirkung von EGb 761® (12)

Die Arbeiten von G. Siegel et al zeigen zum ersten Mal eine Möglichkeit zur wirkungsvollen Senkung von Lp(a).

EGb 761® weist eine sehr hohe Therapie-sicherheit auf. Es wurde in sämtlichen Studien gut vertragen und eignet sich daher besonders für die Langzeittherapie.

FAZIT

- Der atherogene und thrombogene Risikofaktor Lp(a) wird durch EGb 761® wirksam gesenkt
- Das Verhältnis oxLDL/LDL, sowie der Marker für systemische Inflammation hs-CRP werden durch EGb 761® günstig beeinflusst
- Der Ginkgo Biloba Spezialextrakt EGb 761® vermindert wirksam die atherosklerotische Nanoplaquebildung und die Grösse der Nanoplaques bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko
- EGb 761® hat sich auch in Langzeituntersuchungen als sicher und gut verträglich erwiesen

Literatur:

1. Utermann G. Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p2753-2787
2. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA 2009;302: 412-423.
3. Scholz M et al Genetic control of lipoprotein (a) concentrations is different in Africans and Caucasians Eur J Hum Genet 1999;7:169-178

4. Tsikikas S et al . Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and Lp(a): Short term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. Circulation 2004;109:3164-3170
5. Dangas G et al. Correlation of serum lipoprotein (a) with the angiographic and clinical presentation of coronary artery disease. Am J Cardiol 1999;83:583-585
6. Schäfer P et al Atherosclerosis, an inflammatory and fibroproliferative disease. A phytochemical approach with Ginkgo biloba (EGb 761®). Atherosclerosis 2007;195:419-422
7. Silaste M-L et al Changes in dietary fat intake alter plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein (a). Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:498-503
8. Siegel G et al Nanotechnologic biosensor ellipsometry and biomarker pattern analysis in the evaluation of atherosclerotic risk profile. Biosens Bioelectron 2009;24:1512-1517
9. Siegel G and Malmsten M. Molecular model for athero/arteriosclerosis, patent EP 0 946 876;2005
10. Rodriguez M et al . Reduction of atherosclerotic nanoplaque formation and size by Ginkgo biloba (EGb 761®) in cardiovascular high-risk patients. Atherosclerosis 2007;192:438-444
11. Siegel G et al Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:e40-e41
12. Siegel G unveröffentlicht
13. Siegel G et al Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:e42
14. www.escardio.org/guidelines

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Schwabe Pharma AG, Küssnacht am Rigi

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach