

Athero-Thrombose

AGLA Update-Meeting

Die Pathomechanismen, die am Anfang der Atherosklerose stehen, welche durch eine Störung der Endothelfunktion geprägt ist, und die Verhinderung des letzten Schrittes, der Thrombose, gehören zu den Hauptthemen der Atheroskleroseforschung – und des diesjährigen AGLA Update-Meetings.

Das diesjährige Update Meeting der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie fand erstmals zusammen mit dem Meeting der Arbeitsgruppe Vasculäre Biologie am Universitätsspital Zürich statt. So wurden neue Erkenntnisse der Grundlagenforschung, in einem Symposium am Morgen mit aktuellen klinischen Fragestellungen und neuen praxisrelevanten Aspekten der Athero-Thrombose am Nachmittag kombiniert. Je zwei Hauptreferate im morgendlichen und nachmittäglichen Symposium waren flankiert von 9 Kurzvorträgen und 19 Posterpräsentationen, sowie von vier themenbezogenen Seminarien.

Die Tagung wurde eröffnet mit einem Vortrag von Prof. Zihong Yang, Fribourg; über „Modulating endothelial and macrophage functions in cardiovascular disease“. Zihang Yong stellte die potentiellen Mechanismen, die zu einer Dysfunktion des Endothels führen können vor, insbesondere die Überexpression der ribosomalen S6 Proteinkinase 1 (S6K1), die zu einer Entkopplung der endothelialen NO Synthase und zur Seneszenz junger Endothelzellen führt.

Der Begriff eNOS-Entkopplung beschreibt einen Zustand, bei dem eNOS Superoxid an Stelle von Stickstoffmonoxid produziert wird. In diesem Fall ist die enzymatische Reduktion des Sauerstoffes von der katalytischen Reaktion mit L-Arginin entkoppelt.

Resveratrol bewirkt eine Rückkoppelung der eNOS durch Inhibition der Akt/S6K1 Kaskade

Die von Professor Yang vorgestellten neuen Erkenntnisse sind:

- ▶ Zuviel eNOS ist ungünstig, wenn dadurch eine Entkopplung der eNOS eintritt.
- ▶ eNOS Entkopplung der Genexpression ist anstelle das Hauptproblem der Endotheldysfunktio- n bei kardiovaskulären Erkrankungen und Altern der Gefässe
- ▶ Eine Verbesserung der Endothelfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen und Altern sollte auf die enzymatische Aktivität der eNOS (die Rückkoppelung der eNOS) fokussieren
- ▶ Targeting S6K1 und Arginase rückkoppelt eNOS und stellt eine neue Strategie zur Verbesserung der Endothelfunktion dar und schützt gegen kardiovaskuläre Krankheit und vaskuläres Altern.

Der zweite Vortrag im Rahmen der Grundlagenforschung wurde von Frau Prof. Brenda Kwak Genf zum Thema „Cx37-319P is associated with increased platelet aggregation in response to ADP

and collagen“ gehalten. Als Connexine bezeichnet man eine Familie von Transmembranproteinen, die in Zellen die Gap Junctions bilden und den direkten Austausch von Molekülen bis zu einer Grösse von ca. 1 kDa zwischen benachbarten Zellen ermöglichen. Das Connexin 37 Gen (Cx37 gilt als eines der Kandidatengene für kardiovaskuläre Krankheiten. Die Connexin-Familie umfasst mindestens 15 Isoformen, von denen die Isoformen Connexin 37 (Cx37), Connexin 40 (Cx40), Connexin 43 (Cx43), Connexin 45 (Cx45) und Connexin 46 (Cx46) im Herzkreislaufsystem von Säugetieren exprimiert werden. Sechs Connexin-Moleküle bilden einen Hemikanal, auch Connexon genannt. Durch Andocken zweier Hemikanäle benachbarter Zellen entsteht ein funktioneller Kanal. Die gezielte Öffnung oder Schliessung von Kanälen durch vermehrte oder reduzierte Expression von Connexinen, könnte in der Behandlung atherosklerotischer Komplikationen inskünftig eine Rolle spielen.

Die Schlussfolgerungen aus den vorgestellten Resultaten sind:

- ▶ Cx37 ist ein prognostischer Marker für Atherosklerose
- ▶ Cx37 schützt gegen Atherosklerose durch Regulation der Monozytenrekretierung
- ▶ Cx37 hindert in Plättchen ihre Rekrutierung und limitiert die Grösse des Thrombus
- ▶ Cx37-S319 ist mit vermehrter Monozytenadhäsion assoziiert, was zu vulnerablen Plaques und zum Herzinfarkt führt
- ▶ Cx37-P319 ist mit assoziiert, geht erhöhter Plättchenfunktion mit stabilen Plaques einher und führt zu arterieller Stenose.

Plättchenhemmer 2011

Der dritte Hauptvortrag im Rahmen des AGLA Update Meetings hielt Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, Kantonsspital St. Gallen, zum Thema „Plättchenhemmer 2011: Praktische Fragen zum differenzierten Einsatz“. Der Referent besprach zunächst den Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS). In der Primärprävention reduziert ASS das Risiko für einen ersten MI um 33%. Der Nutzen bei Probanden mit tiefem Risiko ist allerdings noch unklar, ebenso die Daten zu Schlaganfällen und kardiovaskulärem Tod. In der Sekundärprävention verhindert Aspirin ca 25% der schweren sekundären kardiovaskulären Ereignisse (MI, Schlaganfall und KHK Tod). Die Anti Thrombotic Trialists' Collaboration veröffentlichte eine Metaanalyse (Lancet 2002) über 158 Studien zur Thrombozytenhemmung und Schlaganfall. 3522 nicht-tödliche und 1424 tödliche Schlaganfälle wurden nach Randomisierung festgestellt. Die Antithrombozytäre Therapie verminderte Schlaganfälle um 25%. Bezüglich Sicherheit wurden drei zusätzliche hämorrhagische Schlaganfälle pro 10 000 behandelte Patienten festgestellt. Der Nutzen überwiegt das Risiko bei weitem. Eine neue Option in der Thrombozytenhemmung stellt die duale Thrombozytenhemmung dar.

Foto: Spectral-Design-Fotolia

Eine Metaanalyse untersuchte deren Risiken im Vergleich zur Monotherapie. Es wurden 18 Studien mit rund 130 000 Patienten analysiert. Die duale Thrombozytenhemmung erhöhte das Risiko für schwere Blutungen um ca 50% gegenüber der Monotherapie. Die Risikoerhöhung der Monotherapie im Vergleich zur dualen Therapie ist für Placebo und Monotherapie ähnlich. Dies erlaubt eine Entscheidung zur Therapie in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko, das man einzugehen gewillt ist. Der Referent äusserte sich anschliessend zu den neuen oralen Thrombozyteninhibitoren und ADP-Rezeptor Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor.

Prasugrel	Ticagrelor
Thienopyridin	Cyclo-pentyl-triazo-pyrimidin
Schnellerer Wirkungseintritt als Clopidogrel	Schnellerer Wirkungseintritt als Clopidogrel
Irreversible Inhibition des P2Y12 Rezeptors	Reversible Inhibition des P2Y12 Rezeptors

Prasugrel wurde in der TRITON-TIMI38 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom gegenüber Clopidogrel getestet. Die Therapie mit Prasugrel ging mit einer signifikant reduzierten Rate an ischämischen Ereignissen, inklusive Stentthrombosen, aber mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen einschliesslich tödliche Blutungen einher. Die Gesamtmortalität war in den beiden Behandlungsgruppen nicht verschieden.

In der PLATO Studie senkte Ticagrelor bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oder ohne ST Segmenterhebung die Todesrate durch vaskuläre Ursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall ohne eine Erhöhung der Blutungsrate aber mit einer Zunahme der Rate an nicht prozedural bedingten Blutungen.

Fazit:

- ▶ ASS ist in der Primärprävention partiell wirksam (Patienten mit tiefem Risiko?)
- ▶ Duale Thrombozyteninhibition
 - Erhöht das Blutungsrisiko
 - Nutzen bei Hochrisiko-Patienten grösser als Risiko
 - Nicht nur nach PCI
- ▶ Clopidogrel und PPI schliessen sich nicht aus
- ▶ Beim periinterventionellen/perioperativen Management wird bei Hochrisikopatienten im Zweifelsfalle ein erhöhtes Blutungsrisiko in Kauf genommen

HDL- Schutzfaktor oder Surrogatmarker der Atherosklerose?

Der abschliessende Hauptvortrag durch Prof. Arnold von Eckardstein, Universitätsspital Zürich galt dem Thema HDL – Schutzfaktor oder Surrogatmarker der Atherosklerose. Die alleinige Senkung von LDL-Cholesterin durch Statine lässt ein beträchtliches Restrisiko von 50–60% für ein koronares Ereignis bestehen. Die Statintherapie ändert die Beziehung zwischen niedrigem HDL-Cholesterin und koronarem Risiko nicht. Die Evidenz für eine kausale Beziehung zwischen Dyslipoproteinämie und kardiovaskulärer Krankheit gilt für LDL-Cholesterin in Beobachtungsstudien, Interventionsstudien, genetisch-assoziierten Studien und Tierexperimenten. Es sind auch mehrere Pathomechanismen für die Wirkung von LDL bekannt. Für HDL-Cholesterin gilt dies streng nur für Be-

obachtungsstudien. Bei interventionellen Studien nur in post hoc Analysen von Subgruppen.

Häufige Missverständnisse bezüglich HDL sind:

- 1) Das „gute HDL-Cholesterin“ schützt vor Atherosklerose. HDL-Cholesterin kommt nicht aus der Arterienwand sondern aus der Leber und dem Intestinum.
- 2) Hohes HDL-Cholesterin reduziert kardiovaskuläres Risiko. Das sehr hohe HDL-Cholesterin schützt nicht besser als das hohe. Die HDL-Partikel müssen vermehrt werden, nicht die Konzentration von HDL-Cholesterin. HDL enthält etwa 80 Proteine und kann in 10 Subklassen eingeteilt werden. Die Funktionen werden nicht von Cholesterin, sondern von den Proteinen bewirkt. HDL enthält etwa 100 Lipide. Da keines besser ist und Cholesterin einfach messbar ist, wird der Cholesterinanteil im HDL gemessen
- 3) HDL wirkt unabhängig von andern Risikofaktoren. HDL wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Bei Diabetes verliert es die Schutzfunktion, bei ACS trifft eine Verminderung der Funktionen.
- 4) Tiefes HDL-Cholesterin ist nur ein Surrogatmarker postprandialer Hyperlipidämie und Insulinresistenz („HbA1c des Lipidstoffwechsels“). Das Plotting von HDL-Cholesterin in Quintilen oder Dezilen zeigt, dass ab der 6./7. Dezile (ca 1.5mmol/l) kein zusätzlicher Schutz vorhanden ist. Nur das tiefe HDL-Cholesterin ist mit einem kardiovaskulären Risiko assoziiert. Das hohe oder sehr hohe ist nicht unbedingt protektiv.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Take Home Lesson Teil I:

Funktionalität und Biomarker von HDL

- ◆ HDL-Cholesterin ist ein nicht funktioneller Surrogatmarker von HDL Grösse und Partikelzahl
- ◆ Plasmakonzentrationen von Apo A-I zeigen keine Überlegenheit gegenüber HDL-Cholesterin
- ◆ Einige HDL Subklassen zeigten engere Assoziationen mit KHK-Risiko als HDL-Cholesterin aber ihre Überlegenheit ist gering und von unklarer klinischer Relevanz
- ◆ In verschiedenen Erkrankungen (KHK, Diabetes mellitus, Anti-Phospholipid Syndrom, Arthritis) wie auch nach therapeutischer Intervention wurde eine geänderte HDL Funktion über die Konzentrationsveränderungen hinaus gefunden. Diese Änderungen gehen mit Änderungen der Lipid- und Proteinzusammensetzung und oxidativen Veränderungen einher

Take Home Lesson Teil II

- ◆ Der Cholesterinanteil in HDL übt weder eine anti-atherogene Funktion aus noch reflektiert er diese. Er ist bloss ein grobes Mass für Partikelgrösse und Anzahl
- ◆ HDL-Cholesterin zeigt eine asymptotische Assoziation mit dem KHK Risiko, welches gegen ein je höher desto besser Konzept argumentiert. Vielmehr besteht ein kritischer Cut-Off Wert (1.5mmol/l ?)
- ◆ Das mit tiefem HDL-Cholesterin assoziierte kardiovaskuläre Risiko wird durch andere Risikofaktoren stark moduliert. In Absenz anderer Risikofaktoren (wie bei manchen Inborn errors of HDL metabolism) ist die Risikoschwelle beträchtlich niedriger als in Patienten mit dem metabolischen Syndrom