

AGLA Update Meeting 2022

Stand der Technik und Fortschritt in der Atheroskleroseprävention und der Lipide

Das AGLA Update Meeting fand dieses Jahr online, optimal organisiert von Medworld, Steinhausen, statt. Das Programm umfasste 3 Keynote Lectures, die Award-Session mit Ehrungen und der Präsentation der Arbeiten der Gewinner und zwei Breakout-Sessions. Der folgende Bericht umfasst die Keynote Lectures und die Preisvergabe.



Prof.
Laurence Genton

Fäkale Mikrobiom-Transplantation (FMT): Indikationen und Auswirkungen auf den Ernährungszustand

Die einzige zugelassene Indikation für FMT ist die wiederkehrende Infektion mit *C. difficile*, stellte **Prof. Laurence Genton**, Genf, fest. In der klinischen Praxis hat sich die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) als beispiellose Therapie für multiple rezidivierende Clostridioides difficile-Infektionen (CDI) etabliert. Die

Umsetzung der FMT in der Praxis erfordert erhebliche Investitionen, um rechtliche, sicherheitstechnische und finanzielle Anforderungen zu erfüllen. Die Forschung am Mikrobiom boomt und mehrere Untersuchungen zu FMT in anderen Indikationen als CDI sind im Gange.

Die Referentin deutet auf eine Hypothese hin, die besagt, dass die FMT einen Einfluss auf den Ernährungsstand haben könnte.

FMT bei unterernährten Patienten: Beim fäkalen Transfer wegen wiederholter mit Clostridium difficile-assoziiertes Diarrhoe nach Herztransplantation, nahmen die unterernährten Patienten nach 6 Monaten um 17kg zu. Die fäkale Transplantation von Übergewichtigen Spendern auf kachektische Patienten mit fortgeschrittenem Gastroösophagus Krebs ergab dagegen keinen Einfluss auf die Sättigung, die Kalorienaufnahme, den BMI und die Muskelmasse. Auch Probiotika/Symbiotika hatten keinen Einfluss auf den BMI bei Übergewichtigen und fettleibigen Personen. Die möglichen Gründe für das Versagen bei Menschen sind beim Spender die Zusammensetzung der Fäzes (z.B. Mikrobiom, mikrobielle Metaboliten), die Zubereitung der Fäzes für FMT. Beim Empfänger sind es keine Kolonisierung des Spendermikrobioms. Inkompatibilität mit der Darmflora, Fehlen der Synthese mikrobieller Stoffwechselprodukte, die die Darmbarriere beeinträchtigen könnten (z.B. Energieabsorption). Potentielle Strategien zur Erhöhung der Chancen einer FMT sind Optimierung des Spender-/Empfänger-Matchings, Ausrichtung auf das Immunsystem des Empfängers, Vorbereitung des Darmmilieus (Antibiotika vs. Darmreinigung), Kontrolle des Umfelds des Empfängers (diätetische Massnahmen).

Mikrobiom und Diät – State of the art: Die Zusammensetzung des Mikrobioms ist vor allem durch die Langzeitdiät bestimmt. Schnelle Änderungen (ein oder zwei Tage) der mikrobiellen Zusammensetzung und Funktion nach diätetischen Änderungen (z.B. mehr Faser), variable Antwort auf Ernährungsumstellungen aufgrund des

Mikrobioms jedes Einzelnen, gute metabolische Gesundheit verbunden mit einer hohen mikrobiellen Häufigkeit und Vielfalt (Jäger-Sammler-Diät) und hoher Konzentration von kurzkettigen Fettsäuren (Ballaststoffe).

Diät und FMT-Spender: Spender mit mediterraner Diät, reich an Ballaststoffen, die zu einer höheren mikrobiellen Vielfalt und kurzkettigen Fettsäuren führt oder Spender mit westlicher Ernährung resistent gegen Stoffwechselerkrankungen? Identische Auswahl von Spendern für verschiedene Indikationen (z.B. Adipositas vs. *C. Difficile*). Diät und FMT-Empfänger: Mit grüner mediterraner Diät gibt es weniger Gewichtszunahme, wie die Referentin zeigte.

Fazit

- ▶ Die einzige anerkannte Indikation für FMT ist die wiederkehrende *C. Difficile* Infektion.
- ▶ Zwischen FMT und Ernährungszustand wurde bei der Maus eine kausale Beziehung gezeigt.
- ▶ Beim Menschen konnte eine Beziehung zwischen FMT und Ernährungszustand nicht gezeigt werden: Wegen des Einflusses der Nahrung auf das Mikrobiom/die mikrobielle Metaboliten des Spenders oder/und des Empfängers?

Award Session mit Präsentationen der Gewinner Swiss Lipid Award (Amgen) und Walter Riesen Award (Sanofi)



How does angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3) regulates lipoprotein interactions with endothelial cells

Dr. sc. nat. Jérôme Robert, Zürich

Der Swiss Lipid Research Award (gestiftet von Amgen) ging an Dr. Jérôme Robert, Zürich, für die geplante Studie über «Wie reguliert das Angiotensin-ähnliche Protein 3 (ANGPTL3) Lipoprotein-Interaktionen mit Endothelzellen?»



Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction. The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial

Dr. med. Konstantinos Koskinas, Bern

Der Walter-Riesen-Award (gestiftet von Sanofi Pharma) ging an Dr. Konstantinos Koskinas, Bern für die Publikation «Wirkung von Alirocumab zusätzlich zur hochintensiven Statintherapie auf koronare Atherosklerose bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die randomisierte klinische Studie PACMAN-AMI», publiziert in JAMA 2022 May 10;327(18):1771-1781.

Aus der Praxis für die Praxis

Lipoprotein (a)

Lp(a), der mysteriöse Bruder von LDL, ist eine Lipoproteinpartikel für sich. **Prof. Florian Kronenberg**, Innsbruck, erinnerte zunächst an die Konsensuserklärung der European Atherosclerosis Society «Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement,



Prof. Florian Kronenberg

dessen erster Autor er war. Der Referent zeigte zunächst die epidemiologischen Daten zu Lp(a) auf: 70% der Bevölkerung haben Lp(a)-Werte zwischen 0 und 30mg/dl (0-75nmol/l). Sie haben kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

10% weisen Lp(a)-Werte zwischen 30-50mg/dl (75-125nmol/l) auf und haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von 30-40%.

20% haben Lp(a)-Werte über 50mg/dl (>125nmol/l) und weisen ein kardiovaskuläres

Risiko von 50% bis 200% auf.

Die Konzentrationen sind hauptsächlich von einem Gen bestimmt. Je höher die Konzentrationen sind, desto höher ist das kardiovaskuläre Risiko. Die Beziehung zwischen Lp(a) und wichtigen kardiovaskulären Outcomes ist kontinuierlich. Die Lp(a)-Bestimmung ist weltweit relevant. Lp(a) geht mit verschiedenen kardiovaskulären Endpunkten einher (koronare Herzkrankheit, Aortenstenose, Herzinsuffizienz, Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit).

Beeinflussung der Lp(a)-Konzentration

Den stärksten Einfluss hat die Genetik (~90%) weitere Einflussgrößen sind die Ethnizität, Nierenfunktion, (Zunahme von Lp(a)) und die Leberfunktion (Abnahme von Lp(a)).

Keinen oder einen nur geringen Einfluss haben das Alter, das Geschlecht (leichte Zunahme postmenopausal), einige Hormone, Diät und körperliche Aktivität, und die meisten verfügbaren Medikamente.

Der Referent zeigte auf, wie der Kringle-IV Wiederholungspolymorphismus die Lp(a) Konzentration im Plasma beeinflusst. Das Molekül kann mehr als 37 Kringle IV-Wiederholungen umfassen. Die kleinen Isoformen (11-22 Kringle IV gehen mit erhöhten Konzentrationen (47-53mg/dl) einher, die grossen Isoformen (23-bis >37 Kringle IV-Wiederholungen) sind mit Konzentrationen zwischen 0.6 bis 13mg/dl assoziiert.

Lp(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor

Sogar bei niedrigen LDL-C- Konzentrationen ist Lp(a) ein unabhängiger Risikofaktor, wie der Referent anhand der Kopenhagener General Population Study an Patienten mit einer Anamnese für kardiovaskuläre Krankheit zeigte. Lp(a) ist unabhängig von anderen Risikofaktoren. Lipoprotein(a)-Konzentrationen sagen atherosklerotische kardiovaskuläre Krankheit (ASCVD) bei Erwachsenen mittleren Alters in primären und sekundären Präventionskontexten mit einem linearen Risikogradienten voraus. Die Konzentrationen sind zwischen den Rassenuntergruppen unterschiedlich, aber das damit verbundene Risiko scheint ähnlich zu sein.

Mendelsche Randomisierungsstudien zeigen, dass eine lebenslange genetische Exposition an hohe Lp(a) Konzentrationen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen und dass diese Asso-

ziation kausal ist. Genetische Varianten, die zu erniedrigten Lp(a)-Werten führen, wirken kausal protektiv gegen die Krankheit.

Genetische Varianten, die mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen assoziiert sind, sind nicht mit thromboembolischen Ereignissen assoziiert. Dies obschon Lp(a) Strukturähnlichkeiten mit Plasminogen aufweist.

Konsensus-Empfehlungen für die Lp(a) Bestimmung

Lp(a) sollte mindestens einmal bei Erwachsenen bestimmt werden, um diejenigen mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu identifizieren. Ein Screening ist empfohlen bei Jugendlichen mit einer Anamnese für Schlaganfall oder familiärer Anamnese für hohes Lp(a) oder verfrühte ASCVD ohne andere identifizierbare Risikofaktoren. Ein Kaskadenscreening in Familien mit hohem Lp(a) ist empfohlen bei FH, Familienanamnese für hohes Lp(a) oder Familienanamnese für ASCVD. Wegen der co-dominanten Vererbung der Lp(a)-Konzentrationen sollten auch andere Familienmitglieder bei hohem Lp(a) untersucht werden.

Risikoabschätzung und Lp(a)

Ohne Berücksichtigung der Lp(a)-Konzentration kann das Risiko erheblich unterschätzt werden. Das absolute Risiko ist bei einem Lp(a)-Wert von 150mg/dl ~2.7mal erhöht.

Management von Lp(a)

Wegen Abwesenheit von spezifischen Lp(a) senkenden Therapien ist das frühe Management der traditionellen Risikofaktoren bei Personen mit erhöhtem Lp(a) empfohlen. Alle kardiovaskulären Risikofaktoren sollten optimal Guideline-konform eingestellt werden. Niacin und Routine-Aspirin werden bei hohem Lp(a) nicht empfohlen. Aufkommende Therapien sind:

- Pelacarsen, ein Antisense Oligonukleotid. Das Studien-Outcome wird in 2025 erwartet.
 - Olpasiran, siRNA Technologie. Es ist länger wirkend. Die Phase 3 Studie beginnt in 2023.
 - SLN360. siRNA Technologie, Phase 1 abgeschlossen.
- Alle diese Medikamente senken Lp(a) um 80-90%.

Warum Lp(a) messen, wenn man es (noch) nicht senken kann?

Es ist ein kausaler Risikofaktor, ein häufiger Risikofaktor. Es ist hilfreich in der Risikoabschätzung. Man kann bereits heute etwas unternehmen (Korrektur der übrigen Risikofaktoren). Messe Lp(a), ohne wenn und aber! so die Schlussworte des Referenten.

Gendermedizin und kardiovaskuläre Erkrankungen



Prof. Vera Regitz-Zagrosek

Sex ist biologische Dimension von Geschlecht, Gene und Hormone. Gender ist die soziokulturelle Dimension von Geschlecht, bestimmt von Umwelt und Identität, hielt **Frau Prof. Vera Regitz-Zagrosek**, Seniorprofessorin Charité Berlin und Universität Zürich, eingangsfest. Gendermedizin ist die geschlechtersensible Medizin, oder Sex- und Gender-sensible Medizin.

Die Gendermedizin geht davon aus, dass Krankheitshäufigkeiten, Entstehungsmechanismen, Beschwerdebilder, Verlauf- und Therapieerfolg vom Geschlecht der Patient:innen

abhängen. Sie berücksichtigt dabei **biologisches und soziokulturelles Geschlecht**.

Sex und die Diagnostik der ischämischen Herzerkrankung

In einer Studie mit 12'200 Patient:innen war der Anteil Normalbefinden in der Koronarangiographie bei Frauen mit Verdacht auf Herzinfarkt im Alter von bis zu 59 Jahren doppelt so hoch wie bei Männern, im Alter von mehr als 80 Jahren sogar viermal so hoch. Herzerkrankungen sind der Nr.1 Killer von Frauen in den USA, aber nur eine von 4 Frauen realisieren, dass sie eine grössere Bedrohung darstellen als Krebs. Männer weisen die klassische koronare Herzerkrankung auf, mit Erkrankung der grossen Gefässe, Atherosklerose und Plaques, während bei Frauen eher die INOCA-Ischämie auftritt, die nicht obstruktive Koronararterienerkrankung, mit Spasmen, Dissektionen, Muskelbrücken, mikrovaskulärer Krankheit und Plaqueerosion.

Pathophysiologie der Herzerkrankung – neu gedacht. Das periphere Nervensystem verwendet neuroimmune kardiovaskuläre Schnittstellen zum Aufbau einer strukturellen Arterien-Hirn-Schaltung und die therapeutische Intervention in der Arterien-Hirnschaltung schwächt die Atherosklerose ab (Mohanta SK et al. Neuroimmune cardiovascular interfaces control atherosclerosis. Nature 2022 May;605(7908):152-159). Bei den Ursachen des akuten Koronarsyndroms spielt der Stress als Ursache bei Frauen eine grössere Rolle als bei Männern.

Geschlechtsspezifische Assoziation zwischen Stress, chronischer Entzündung und koronarer Herzerkrankung

Die Stoffwechselaktivität im Bereich der Amygdala unter Stress ist bei Frauen höher als bei Männern und ist nur bei Frauen mit Inflammation und Störung der Myokarddurchblutung assoziiert.

Die Krankheitsbilder bei ischämischer Herzerkrankung sind altersabhängig. In der Prämenopause bei niedrigem Risiko sind es Erosionen. Zwischen 45-65 Jahren bei niedrigem bis mittlerem Risiko epikardiale Spasmen, Dissektionen, Tako tsubo CMP, mikrovaskuläre Dysfunktion, INOCA/MINOCA, während im höheren Alter die obstruktive Koronare Herzkrankheit zunimmt.

Die pathophysiologischen Grundlagen von INOCA sind vielfältig. In einer prospektiven Serie in Stanford konnte nur bei 23 von 139

Patientinnen (70% Frauen keine Koronaranomalie festgestellt werden. Die INOCA/MINOCA-Diagnostik umfasst den Ischämienachweis (Symptome, Belastungstest, Bildgebung, Stressecho, SPECT, PET, MRT), die Koronarfunktion (ACH Test für Spasmen, Koronarflussmessung und Hyperämie, transthorakale Echokardiographie mit Flussmessung) und die Koronarmorphologie (Ausschluss signifikanter Stenosen (>50%), Koronarangiographie, (IVUS, OCT)). Eine pathologische Endothelfunktion bei Frauen mit INOCA ist mit MACE im Follow-up assoziiert. INOCA verursacht fast ebenso hohe Kosten wie CAD im Verlauf.

Therapie

Multiple Ursachen – multiple Antworten. Die Primärtherapie besteht aus ASS und Statin (IB). Dann Betablocker oder Calcium-Antagonisten, antiischämische bzw. vasodilatatorische Medikamente wie Ranolazin, Ivabradin oder Nicorandil. Das Ansprechen der Patient:innen ist sehr variabel.

Zusammenfassung der Referentin

INOCA/MINOCA gewinnt zunehmend an Bedeutung. INOCA/MINOCA betrifft auch Männer

Die Mechanismen für INOCA sind vielfältig

- ▶ Spasmen, epikardiale Gefässe und Mikrozirkulation
- ▶ Dissektionen, Muskelbrücken
- ▶ Endotheliale Dysfunktion
- ▶ Plaqueerosion

Schwer zu diagnostizieren

Relevant für

- ▶ Lebensqualität
- ▶ Kardiovaskuläre Ereignisse
- ▶ Mortalität
- ▶ Kosten im Gesundheitswesen

Therapie nicht optimiert

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: AGLA Update-Meeting, online 1. November 2022