

Leserbrief: Familiäre Hyperlipoproteinämie und Unverträglichkeit von Statinen

Frage von Dr. L. aus S.: >> Eine 63-jährige sportliche, normalgewichtige Dame (Turnlehrerin) hat eine familiäre Hyperlipoproteinämie (FH). Ohne Therapie liegen die Werte des Gesamtcholesterins um 500 mg/dl und das LDL-C um 230 mg/dl. Die Mutter hatte mit 70 Jahren einen Herzinfarkt, ansonsten ist die Familienanamnese hinsichtlich Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfall leer. Die asymptomatische "Patientin" hatte bislang kein kardiovaskuläres Ereignis. Weitere Risikofaktoren liegen nicht vor. Sie hat auch keine wesentlichen, über die Altersnorm hinausgehenden Zeichen einer Atherosklerose: kleine einseitige Karotisplaque, unauffällige Bauchaorta, normaler Knöchel-Arm - Index, unauffällige Ergometrie, keine Xanthome oder Xanthelasmen. Als einzige Auffälligkeit wurde sonografisch eine Fettleber diagnostiziert. In den vergangenen Jahren wurden ihr zur Primärprophylaxe mehrere Statine verordnet. Hierunter sank das LDL-C zwar auf Werte um 150 mg/dl, sie entwickelte aber regelhaft und dosisabhängig Myalgien, Muskelatrophien und CK-Anstiege auf > 300 U/l. Therapieversuche mit Fibraten wurden ebenfalls wegen Muskelschmerzen abgebrochen. Ein Versuch mit Ezetemib wurde wegen des "geringen Effekts" wieder abgebrochen. Aktuell nimmt sie auf Empfehlung ihrer Apotheke einen Extrakt aus rotem Reis (Arterin) ein. Hierunter beträgt das LDL-C etwa 200 mg/dl, aber es wird wieder Muskelschwäche angegeben (z.B. Kniebeugen nicht möglich). Die CK liegt bei 220 U/l. Soll dieser Patientin nun ein PCSK9-Hemmer verordnet werden?

Antwort: >> Es ist anzunehmen, dass bei der "Patientin" auf Grund der Familienanamnese und der LDL-C Werte um 230 mg/dl eine heterozygote FH besteht (1). Nach den gerade erschienenen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (2) ist sie auf Grund ihrer erhöhten Cholesterinwerte in der Gruppe "High risk" einzustufen. Die Wahrscheinlichkeit, dass sie in den kommenden 10 Jahren ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis erleidet, liegt demnach zwischen 5-10%. Nicht-tödliche Ereignisse wie Herzinfarkt, Akutes Koronarsyndrom, TIA und Schlaganfall, die bei dieser Konstellation etwa 3-4mal häufiger sind, müssen noch hinzugezählt werden. Somit liegt bei der Patientin die Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis in den kommenden 10 Jahren wahrscheinlich bei 20-40%. Da eine kleine Plaque in der A. carotis beschrieben wurde ("Risiko-modifier"), würde man das 10-Jahres-Risiko vielleicht auf etwa 25% schätzen. Weitere, das Risiko verändernde Faktoren wären eine sich früh manifestierende, sog. prämatüre KHK bei Familienangehörigen ersten Grades, ein schlechter sozio-ökonomischer Status, Übergewicht, Nachweis von Koronarkalk (im CT) oder ein pathologischer Knöchel-Arm Index (2).

Die ESC-Empfehlungen zur Behandlung von "High-risk"-Patienten bestehen aus allgemeinen, den Lebensstil modifizierenden Maßnahmen: Nichtrauchen, Sport (pro Woche mindestens 150 Minuten

moderates oder 75 Minuten intensives aerobes Training), Gewichtskontrolle (BMI zwischen 20-25 kg/m² bzw. Hüftumfang 80 cm) sowie eine gute Einstellung des Blutdrucks (140/90 mm Hg). Darüber hinaus soll das LDL-C möglichst auf 100 mg/dl bzw. um mindestens 50% des Ausgangswerts gesenkt werden ("Treat-to-target"-Konzept, Empfehlungsgrad Ib).

Nach den ESC-Leitlinien ist pro mmol Reduktion des LDL-C (entspr. 38 mg/dl) mit einer relativen Risikominderung von 20-25% zu rechnen. Diese lineare Beziehung gilt aber sehr wahrscheinlich nur für Statine und ist nicht unumstritten (3). Würde es demnach bei der Patientin gelingen, den LDL-C-Wert von 230 mg/dl (5,9 mmol/l) auf 115 mg/dl (2,9 mmol/l) zu halbieren, dann würde dies ihr kardiovaskuläres Risiko theoretisch um ca. zwei Drittel mindern, d.h. bei einem Ausgangsrisiko von 25% in 10 Jahren auf ca. 8,5%. Hieraus errechnet sich eine Number needed to treat (NNT) von 6, um ein kardiovaskuläres Ereignis und von 29, um ein tödliches Ereignis zu verhindern (das Sterberisiko sinkt von ca. 5% auf 1,6%). Entschließt man sich, die FH nicht zu behandeln, müssen diese Zahlen (bzw. theoretisch vergebenen Chancen) mit der Patientin besprochen werden.

Eine Halbierung des LDL-C ist jedoch schwer zu erreichen. Mit einer ballaststoffreichen, ovo-lacto-vegetarischen Ernährung lässt sich bei postmenopausalen Frauen das LDL-C um 20-30 mg/dl senken (4), mit einer veganen Ernährung möglicherweise noch stärker. Um weitere Reduktionen zu erzielen, sind Medikamente erforderlich. Statine haben in hohen Dosen das Potenzial, das LDL um bis zu 50% zu senken, und eine Reduktion der Letalität ist ebenfalls nachgewiesen. Sie sind daher Mittel der ersten Wahl. Werden sie, wie bei dieser Patientin, nachweislich nicht vertragen – auch Roter-Reis-Extrakt, der ja unkontrollierte Mengen Lovastatin enthält, führte zu einem Anstieg der CK – müssen Alternativen angewendet werden (vgl. 5).

Mit 10 mg Ezetimib (Hemmung der Cholesterinresorption) und/oder den schlecht verträglichen Anionenaustauschern (Colestyramin, Colestipol) ist eine LDL-Reduktion von je 20% zu erwarten. Es wäre also denkbar, dass die Patientin mit vegetarischer Ernährung, Ezetimib und ggf. auch Colestyramin (langsam aufdosieren) eine Halbierung des LDL-C erzielen kann (4, 7). Ob dies auch zu der erhofften Risikoreduktion führt, ist jedoch unklar, da es zu dieser Strategie nach unserem Wissen keine Endpunktstudien gibt (5). Fibrate und Niacin wirken kaum auf das LDL-C und haben ebenfalls ungünstige Wirkungen auf die Skelettmuskulatur. Die als ultima ratio bei homozygoten Formen der FH sowie Hochrisikopatienten mit heterozygoten Formen empfohlene Lipid-Apherese (1) ist bei der geschilderten Patientin unseres Erachtens zu aggressiv. Auch ein PCSK9-Hemmer ist nach unserer Einschätzung nicht zu empfehlen. Einmal, weil bislang der Nachweis fehlt, dass diese neuen Wirkstoffe in der Primärprophylaxe bei heterozygoter FH klinische Ereignisse nennenswert verhindern, und zum anderen, weil noch keine Langzeiterfahrungen vorliegen (6). Somit ist die Nutzen-Risiko-Relation noch völlig offen, was bei einer langjährigen Therapie zur Primärprophylaxe ein gewichtiges Argument ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kam im Februar 2016 bei der Bewertung von PCSK9-Hemmern entsprechend auch zu dem Schluss, dass für diese bei Unverträglichkeit von Statinen aufgrund ungeeigneter Studiendaten kein therapeutischer Zusatznutzen belegt ist im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (festgelegt wurden Fibrate, Anionenaustauscher,

Cholesterinresorptionshemmer und diätetische Therapie; 8). Entsprechend sind PCSK9-Hemmer in Deutschland bei heterozygoter FH auch nur dann verordnungsfähig, wenn “trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.” In Österreich sind PCSK9-Hemmer derzeit nur in der Sekundärprophylaxe erstattungsfähig (9). Somit ist ein PCSK9-Hemmer bei der geschilderten Patientin inhaltlich und sozialrechtlich derzeit keine Behandlungsoption.

Literatur

1. Klose ,G., et al.: Dtsch. Arztebl.Int. 2014, **111**, 523. [Link zur Quelle](#)
2. Piepoli, M.F., et al.:Eur. Heart J. 2016, **37**, 2315. [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2011, **45**, 25. [Link zur Quelle](#)
4. Huang, Y.W., et al.: BMC Womens Health 2014, **14**, 55. [Link zur Quelle](#)
5. AMB 2009, **43**, 91. [Link zur Quelle](#)
6. AMB 2015, **49**, 74. [Link zur Quelle](#)
7. AMB 2001, **35**, 06a. [Link zur Quelle](#)
8. [https://www.g-ba.de/...](https://www.g-ba.de/) [Link zur Quelle](#)
9. Salzburger Gebietskrankenkasse,persönliche Information (5.9.2016)