

WISSEN AKTUELL

SGK-Kongress, Zürich: Management der Familiären Hypercholesterinämie

Was ein Kardiologe über FH wissen sollte



Mit den PCSK9-Inhibitoren zur Senkung des LDL-Cholesterins sind neue wirksame Medikamente entwickelt worden, die auch eine effiziente Behandlung der Familiären Hypercholesterinämie (FH), die bislang nur ungenügend therapiert werden konnte, ermöglichen. Damit ist FH, die nach neueren Erhebungen häufiger vorkommt als bisher angenommen, vermehrt in den Fokus kardiovaskulärer Prävention gelangt. Die Probleme und Erfolge der neuesten Erfahrungen auf diesem Gebiet waren Gegenstand eines Satellitensymposiums von Sanofi-Aventis an der Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie.

Obwohl mit den Statinen eine bedeutende Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch LDL-Cholesterin-Senkung erzielt werden konnte, bleibt ein erhebliches Restrisiko bestehen, betonte **Prof. Dr. med. François Mach, Genève**. In den grösseren Outcome-Studien blieb ein Restrisiko von 65% bei den mit Statinen behandelten Patienten übrig. Gründe dafür sind LDL-Cholesterin nicht auf Zielwert, tiefes HDL-Cholesterin, hohe Triglyceride und andere Faktoren.

Gemäss einer Schweizer Erhebung der SPUM (Special Program University Medicine) an Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) erreichten nur 30.8% den geforderten LDL-Cholesterin Zielwert von < 1.8 mmol/l und nur 68.9% einen Zielwert von < 2.6 mmol/l; nur etwa die Hälfte der Patienten erhielten ein hoch potentes Statin.

Eine Alternative zur hoch potenten und hoch dosierten Statintherapie ist die Kombination einer niedrigen Dosierung mit 10mg Ezetimibe zur Gegenregulation von Cholesterinabsorption und -synthese. Mit der IMPROVE-IT Studie wurde der Beweis erbracht, dass die Zugabe von Ezetimibe den LDL-Cholesterinwert von 1.8 mmol/l auf 1.4 mmol/l senkt und damit das kardiovaskuläre Risiko signifikant weiter senkt und zwar in gleichem Masse wie

dies bei der CTT Metaanalyse festgestellt wurde. Die Studie hat die Ursächlichkeit von LDL-Cholesterin als Risikofaktor erneut bewiesen und gezeigt, dass noch tiefer noch besser ist. Ein grosses Problem bei der Statintherapie ist die Adhärenz. Dies oft, weil die Patienten nur die Muskelschmerzen als Nebenwirkungen verspüren, nicht aber den Nutzen der Therapie, der nicht unmittelbar festgestellt werden kann. Eine Empfehlung zum Vorgehen bei Muskelproblemen wurde kürzlich veröffentlicht (Eur Heart J 2015;36:101-122). 9% aller kardiovaskulären Ereignisse in Europa sind auf schlechte Adhärenz bei vaskulärer medikamentöser Therapie zurückzuführen (Chowdhury

R et al Eur Heart J 2013;34:2940-8). Damit leitete der Referent auf eine neue Substanzklasse zur Senkung des Plasma-LDL-Cholesterins über – die PCSK9 Inhibitoren. PCSK9 ist ein Protein, welches den Abbau von LDL-Rezeptoren beschleunigt. Die Tatsache, dass eine „Loss of Function“ Mutation von PCSK9 zu niedrigeren LDL-Cholesterinwerten führt und der Umstand, dass diese Personen niedrigere LDL-Cholesterinwerte während ihres bisherigen ganzen Lebens hatten, reduzierte ihr relatives Risiko für koronare Herzkrankheiten um 88% im Vergleich zu Personen ohne diese Mutation. Ausgehend von dieser Beobachtung wurde die PCSK9-Inhibition als neues Therapiekonzept eingeführt. Sie erlaubt eine zusätzliche Reduktion des LDL-Cholesterins unter Statintherapie von über 50%. Die Gruppe des Referenten konnte in einer interessanten Studie zeigen, dass PCSK9 auch durch vermehrte körperliche Aktivität signifikant gesenkt werden kann.



**Prof. Dr. med.
François Mach
Genève**



**Prof. Dr. med.
Arnold v. Eckardstein
Zürich**

In seinen Konklusionen hielt Prof. Mach fest:

LDL ist ein kausaler Risikofaktor, Statine stellen die Basistherapie dar, je früher und je tiefer das LDL gesenkt wird, desto besser ist die kardiovaskuläre Risikosenkung. Die Therapie mit anti-PCSK9 Antikörpern wird unsere Praxis inskünftig verändern.

Familiäre Hypercholesterinämie – was sollte der Kardiologe wissen?

Die Hypercholesterinämie kann (selten) monogenetisch, wie bei der familiären Hypercholesterinämie, auftreten. Häufig aber findet man sie polygenetisch, multifaktoriell, beispielsweise durch Diät, Medikamente oder Gen-Interaktionen bedingt oder aber monokausal wie bei der Cholestase, stellte Prof. Dr. med. Arnold

von Eckardstein, Zürich fest. Die 90. Perzentile für Plasma-Gesamtcholesterin wird gemäss der SAPALDIA-Studie (N > 6000) mit 7.5mmol/l angegeben, LDL-Cholesterin mit 5.0, die 95. Perzentile mit 8.0 bzw 5.5 mmol/l. Die LDL-Cholesterin-Zielwerte sind für niedriges Risiko < 4.1, intermediäres Risiko < 3.4, hohes Risiko < 2.6 und für sehr hohes Risiko oder Sekundärprävention < 1.8 mmol/l. Differentialdiagnostisch wird zwischen vertikal übertragener (autosomal kodominante) Hypercholesterinämie (familiäre Hypercholesterinämie) und nicht übertragener Hypercholesterinämie (autosomal rezessive Hypercholesterinämie) unterschieden. Ursachen der vertikal übertragenen Hypercholesterinämie sind LDL-Rezeptordefekte, das familiär defektive Apolipoprotein (Apo B) und PCSK9 Gain of Function Mutationen. Daneben existieren die sekundären Formen, bedingt durch Hypothyreose, Cholestase, nephrotisches Syndrom und einige Medikamente. Die familiäre Hypercholesterinämie kommt häufiger vor als andere genetische Erkrankungen. Die Prävalenz der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) beträgt zwischen 0.2-0.5%, die Mutationen betreffen den LDL-Rezeptor, Apolipoprotein B oder PCSK9. Im unbehandelten Stadium existiert eine bedeutende Früh- Morbidität und -Mortalität. Ein Austausch R Q an der Position 3500 stellt die Mutation im Apo B100 Gen dar. Die Prävalenz von R3500Q beträgt in Nordamerika 1/500, in UK 1/600, in Deutschland 1/700 und in der Schweiz 1/200.

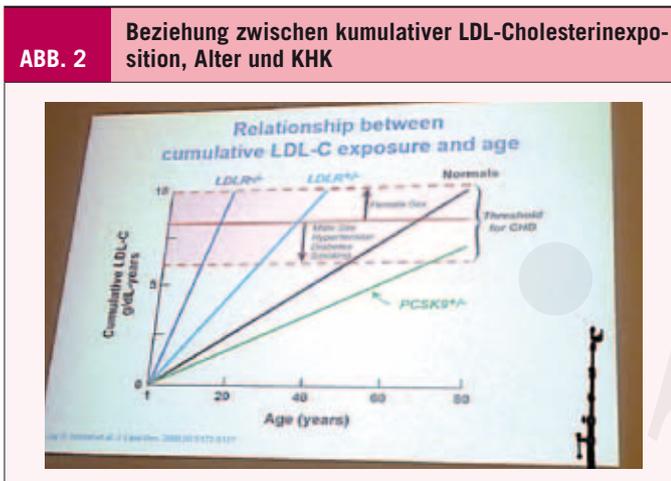
Die Kriterien für die klinische Diagnose der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie wurden beispielsweise im Dutch Lipid Clinic Network festgelegt (Tab. 1). Der geschätzte Anteil an diagnostizierten FH-Patienten in verschiedenen Ländern ist mit 71% am höchsten in der Niederlande, gefolgt von Norwegen mit 43% und Island mit 19%. Die Schweiz rangiert an vierter Stelle mit 13% gefolgt von UK mit 12%. Die EAS (Eur Atherosclerosis Soc.) hat eine Strategie zur Diagnose und Behandlung von FH veröffentlicht (Nordestgaard BG et al Eur Heart J 2013;34:3478-3490).

Der Nutzen der molekularen Diagnose von FH ist eine definitive Diagnose, erhöhte Wahrscheinlichkeit betroffene Familienmitglieder zu entdecken (100% anstatt 50–80% Sensitivität und Spezifität bei Screening mittels LDL-C), gezielte Lebensstilempfehlungen vor allem für Kinder und Adoleszente (z.B. Nichtrauchen), früherer Beginn der lipidsenkenden Therapie. Der prognostische Nutzen besteht in einer effektiveren Senkung des kardiovaskulären Risikos durch früheren Beginn und stärkere Intensität der lipidsenkenden Therapie, weil das kardiovaskuläre Risiko eine Funktion der LDL-Cholesterinkonzentration und der Expositionszeit ist (allerdings nur post hoc Hypothese von Beobachtungsstudien).

Behandlung der Familiären Hypercholesterinämie

Die Möglichkeiten sind

- ▶ Statine als Monotherapie oder in Kombination mit Ezetimibe und/oder Ionenaustauscherharzen
- ▶ LDL-Apherese (falls medikamentöse Therapie ungenügend oder bei homozygoter FH)
- ▶ Neue Therapien bei heterozygoter FH
 - PCSK9 Inhibitoren (noch nicht zugelassen), wie Alirocumab (Sanofi/Regeneron), Bococizumab (Pfizer) oder Evolocumab (Amgen)
- ▶ Neue Therapien bei homozygoter FH
 - MTP Inhibitoren
 - (Apo B Antisense: in Europa nicht zugelassen)



TAB. 1 Kriterien für die klinische Diagnose der HeFH (LDL Rezeptordefekt)

	Kriterien	Score
Familienanamnese	Verwandter 1. Grades mit vorzeitiger KHK und/oder Verwandter 1. Grades mit LDL-C >95. Perzentile nach Alter, Geschlecht und Land	1
	Verwandter 1. Grades mit Sehnenxanthomen und/oder Arcus lipoides corneae und/oder Kinder <18J. mit LDL-C >95. Perzentile nach Alter, Geschlecht und Land	2
Persönliche Anamnese	Vorzeitige KHK*	2
	Vorzeitige cerebrale/periphere Gefässkrankheit	1
Körperliche Untersuchung	Sehnenxanthome	6
	Arcus lipoides corneae unter 45J.	4
LDL-C (mmol/l)	>8.5	8
	6.5-8.4	5
	5.0-6.4	3
	4.0-4.9	1
Genetische Tests	Nachweis kausaler Mutationen für LDLR, ApoB oder PCSK9	8
Total	Summe der Punktwerte	
Bewertung	- Definitive FH	>8
	- Wahrscheinliche FH	6-8
	- Mögliche FH	3-5
	- Keine Diagnose	<3

*Mann <55J., Frau <60J.

Die Einführung der Statine erlaubte in Beobachtungsstudien an Patienten mit HeFH ohne KHK das Risiko für KHK soweit zu senken, dass das Überleben ohne KHK gleich wie in der Allgemeinbevölkerung war (Nordestgaard BG et al Eur Heart J 2013;34:3478-3490). Leider erreicht eine grosse Zahl von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko die Zielwerte nicht. Die IMPROVE-IT Studie hat gezeigt, dass mit einer Kombination aus Statin und Ezetimibe der LDL-C Wert weiter gesenkt und so das kardiovaskuläre Risiko noch weiter reduziert werden kann. Eine weitere Möglichkeit sind die PCSK9 Inhibitoren. Mit Alirocumab erreichen in der FH-I-Studie mehr als 70% der Patienten den Zielwert, in der FH-II Studie mehr als 80%. Der Referent zeigte abschliessend sehr eindrücklich die Beziehung zwischen kumulativer LDL-Cholesterin-Exposition und Alter bei LDL-Rezeptor Negativen, Normalen und PCSK9+/- (Abb. 2, Horton et al J Lipid Res 2009;50:S172-S177).

Verdacht auf FH

bei Patienten mit

- sehr hohem LDL-Cholesterin (>5mmol/l)
- prämaturnen arteriosklerotischen Gefässkrankheiten
- Familienanamnese für prämaturne KHK
- klinischen Anzeichen, vor allem Xanthomen

Diagnosesuche bei Patienten und direkten Verwandten durch

- Familienanamnese und Screening (Kaskadenscreening)
- Molekulares Testen

Senkung von LDL-Cholesterin so früh und so viel wie möglich

- KHK Risiko ist bei HeFH überproportioniert
- KHK Risiko ist eine Funktion der LDL-Cholesterin-Dosierung und – Exposition über die Zeit

ODYSSEY: Eine faszinierende Reise

Odyssey ist ein Programm, welches 15 globale Phase 3 Studien mit dem PCSK9 inhibitor Alirocumab beinhaltet mit insgesamt 23 500 Patienten über mehr als 2000 Studienzentren. Das Programm umfasst Populationen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, Hypercholesterinämie bei einer Hochrisikopopulation,



Prof. Dr. med. Christian Müller, Basel

sowie weiteren Populationen, wie Prof. Dr. med. Christian Müller, Basel, erklärte. Der Referent stellte zunächst die ODYSSEY COMBO II Studie, eine randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit nicht adäquat kontrollierter Hypercholesterinämie vor (Cannon CP et al Eur Heart J. 2015; 36:1186-94). In dieser Studie wurde Alirocumab 75 mg oder 150 mg SC Q2W + Ezetimibe 10 mg-Placebo (n=440) gegen Ezetimibe 10mg plus Alirocumab-Placebo (n=220) während 104 Wochen getestet. Unter Ezetimibe betrug der LDL-Cholesterinwert nach 52 Wochen 2.2 mmol/l (-18.3% vs Baseline). Unter Alirocumab wurde eine LDL-Cholesterinsenkung von 49.5% beobachtet mit einem LDL-Cholesterinwert am Ende des Follow-up von 1.4 mmol/l. Es wurden keine besonderen unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Insgesamt wies Alirocumab ein gleiches Sicherheitsprofil wie Ezetimibe auf. In einer weiteren Langzeitstudie über 78 Wochen senkte Alirocumab LDL-Cholesterin signifikant bei Zugabe zu einer maximal tolerierten Statintherapie um -52.4%. In einer post hoc Analyse dieser Studie ergab sich zudem Evidenz für eine signifikante Senkung der Rate an koronaren Ereignissen unter Alirocumab um 48% (HR0.52; 0.31-0.90) (Robinson JG et al NEJM 2015;372:1489-99). Der Referent präsentierte zum Schluss eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von mehr als 20 Studien mit verschiedenen PCSK9 Inhibitoren, die eine Odds Ratio für kardiovaskuläre Mortalität als Endpunkt über alle Studien von 0.45 aufwies, ähnliches gilt für Myokardinfarkt als Endpunkt (Navarese EP et al Ann Intern Med. 2015 Apr 28. doi: 10.7326/M14-2957).

Die PCSK9 Inhibition erlaubt eine LDL-Cholesterinsenkung von 50% und mehr. Sie ist wirksamer, aber ebenso sicher wie Ezetimibe, Kardiovaskuläre Todesfälle und Myokardinfarkt werden gesenkt. Alirocumab hat ein beeindruckendes Sicherheitsprofil. Die Resultate der ODYSSEY Outcomes Studie werden im Jahre 2018 erwartet.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satellitensymposium Managing Dyslipidemia: What should a cardiologist know? von Sanofi-Aventis. SGK Jahresversammlung 2015 Zürich.

ANKÜNDIGUNG



Vol. 5 – Ausgabe 4 – August 2015

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

FORTBILDUNG ➔ Hypertonie-Management

➔ Alkohol und Diabetes
 Periinterventionelle Antikoagulation

KONGRESS SGK-Jahrestagung, Zürich