



In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Jena

## Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

# Schon niedrige Statindosis potenziert PCSK9i-Effekt

U. Schatz, W. März, S. Fischer, S. Tselmin, A. L. Birkenfeld, U. Julius, S. R. Bornstein

Eine 70-jährige Patientin erhielt 24 Jahre lang eine wöchentliche Lipoproteinapherese wegen heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie mit sehr ungünstiger Familienanamnese (Vater Schlaganfall mit <55 Jahren, Onkel und Cousine prämatüre Infarkte und früher kardiovaskulärer Tod des Onkels). Denn trotz maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie (u. a. Atorvastatin 80 mg in Kombination mit Ezetimib 10 mg und Versuch mit dem Anionenaustauschharz Colesevelam) konnte zuvor über 12 Monate das LDL-Cholesterin (LDL-C) nicht in den Zielbereich unter 100 mg/dl (2,6 mmol/l) abgesenkt werden [1].

Die Patientin zeigte einen ausgeprägten Arcus lipoides (**Abb. 1**), mäßiggradige Atherosklerose der Karotiden ohne hämodynamisch relevante Stenosierungen und keine Hinweise auf eine koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Sehr wahrscheinlich aufgrund der effektiven und früh begonnenen Therapie über Jahrzehnte waren noch keine kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten.

Als Begleiterkrankungen bestanden eine medikamentös gut eingestellte arterielle Hypertonie, eine Adipositas (Body Mass-Index: 36 kg/m<sup>2</sup> trotz diätetischer Bemühungen) sowie eine Osteoporose mit Z. n. Wirbelkörperfrakturen,



Abb. 1: Arcus lipoides corneae.

die mit einer spezifischen antiresorptiven Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab behandelt wurde. Lipoprotein(a) war nicht erhöht. Beide Kinder der Patientin haben eine ausgeprägte Hypercholesterinämie, sind jedoch wie sie bisher ohne kardiovaskuläre Komplikationen, da sie seit ihrer Jugend medikamentös mit Statinen effektiv behandelt werden.

### PCSK9-Hemmer ersetzt Apherese

Bei der Patientin wurde zwischendurch ein Lipoproteinapherese-Folgeantrag mit der Argumentation abgelehnt, dass noch keine kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten seien, sodass die Patientin zwischen März 2011 und Oktober 2011 mit der Apheresetherapie pausierte. In dieser Zeit kam es zu einem Wiederanstieg des LDL-C auf 170 mg/dl (4,4 mmol/l) unter Atorvastatin 80 mg/Ezetimib 10 mg und die Apherese wurde in einem erneuten Antrag aufgrund der ungünstigen Familienanamnese doch wieder genehmigt und bis 2016 fortgeführt.

Nach Einführung der PCSK9-Hemmer erhielt die Patientin zusätzlich zu dem ausdosierten CSE-Hemmer Atorvastatin (80 mg) und Ezetimib 10 mg neu Alirocumab 75 mg s.c. alle 2 Wochen. Darunter ließen sich stabil die LDL-C-Zielwerte auch ohne Lipoproteinapherese erzielen (**Tab. 1**), sodass diese nach 24 Jahren beendet werden konnte.

### Statin potenziert PCSK9-Inhibitor-Effekt

In der Folge pausierte die Patientin mit Atorvastatin 80 mg/Ezetimib 10 mg, da sie nun nicht mehr tolerierbare Muskelbeschwerden verspürte. Daraufhin stieg das LDL-C unter Alirocumab 75 mg Mo-

notherapie auf 370 mg/dl (9,5 mmol/l) an. Nach Hinzunahme von 10 mg Rosuvastatin und Ezetimib 10 mg unter Beibehaltung von Alirocumab 75 mg s.c. alle 2 Wochen sank das LDL-C extrem stark ab auf 42 mg/dl (1,1 mmol/l). Diese Therapie wird von der Patientin gut vertragen und führt zu stabiler Zielwerterreichung (**Tab. 1**). Die molekulargenetische Untersuchung der Patientin bestätigte eine familiäre Hypercholesterinämie (FH): heterozygote Sequenzvariante (c.940+1\_941-1\_1186+1\_1187-1)del 7\_8 im Gen des LDL-Rezeptors. Diese Deletion führt zumindest zu einem Verlust der Exone 7 und 8 des LDL-Rezeptors und damit der „EGF-like calcium binding domain“ und wird in der Literatur ursächlich für die FH beschrieben [2].

### Diskussion

Die heterozygote FH ist eine häufige genetische Erkrankung, bei der eine frühe effektive Therapie ausschlaggebend für die Prognose ist. Aufgrund sehr hoher Konzentrationen des LDL-Cholesterins (LDL-C) ist es oft schwierig, die Therapieziele nach ESC/EAS-Leitlinien bei diesen Patienten zu erreichen. Bis zur Einführung der PCSK9-Inhibitoren war hier die Lipoproteinapherese die einzige Option für eine Therapieeskalation nach Statinen/Ezetimib/Anionenaustauschharzen.

Dieser Fall demonstriert, dass eine selbst nur niedrig dosierte Gabe eines potenten Statins und Ezetimib die Wirkung von PCSK9-Hemmern offenbar zu potenzieren vermag. Sowohl bei Alirocumab als auch bei Evolocumab zeigen Wasserfall-Plots bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ein individuell unterschiedliches

**Tab. 1: Lipidwerte im Verlauf unter unterschiedlichen Therapieregimen**

Therapie	ohne Therapie	Atorvastatin 80 mg, Ezetimib 10 mg	Atorvastatin 80 mg, Ezetimib 10 mg + Apherese	Atorvastatin 80 mg, Ezetimib 10 mg, + Alirocumab 75 mg	Alirocumab 75 mg (Monotherapie)	Alirocumab 75 mg, + Rosuvastatin 10 mg + Ezetimib 10 mg
<b>LDL-Cholesterin, mg/dl (mmol/l)</b>	425 (11)	162 (4,2)	prä Apherese: 147 (3,8) post Apherese: 27 (0,7)	46 (1,2)	367 (9,5)	45 (1,16)

Ansprechen auf PCSK9-Inhibition (z. B. Rutherford Studie).

Ein Nicht-Ansprechen (non-response) findet sich bei homozygoter FH (TAUSIG-Studie). Das Ansprechen auf PCSK9-Inhibitoren kann auch dann gering sein, wenn die Patienten nicht homozygot für die gleiche Mutation am LDL-Rezeptor, sondern entweder compound heterozygot (unterschiedliche Mutation an einem Locus, meist LDL-Rezeptor) oder doppelt heterozygot (Zusammentreffen zweier Mutationen an unterschiedlichen Loci mit Einfluss auf den LDL-Stoffwechsel, z. B. LDL-Rezeptor und APOB usw.) sind, besonders dann wenn die Struktur und Funktionalität des LDL-Rezeptors betroffen sind (TAUSSIG-Studie).

Ein geringes Ansprechen auf PCSK9-Hemmer, welches durch eine niedrig dosierte Gabe eines hoch potenten Statins in Kombination mit Ezetimib derart deutlich verbessert wird, ist in der Literatur unseres Wissens so noch nicht beschrieben.

Die Wirkmechanismen von Statinen und Ezetimib ergänzen sich: Statine hemmen die Cholesterinbiosynthese und Ezetimib hemmt die Cholesterinresorption aus dem Darm. Dies allein erklärt allerdings nicht den massiven LDL-C-Abfall bei gleichzeitig laufender Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer. Auch die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung liefern keine zwingenden Hinweise. Die Patientin verfügt über ein funktionstüchtiges LDL-Rezeptor-Gen, sodass eine übliche Wirkung eines PCSK9-Hemmers zu erwarten wäre. Die Daten legen nahe, dass in bestimmten Fällen die Aktivierung des LDL-Rezeptors durch ein Statin notwendig ist, damit PCSK9-Hemmer ihre Wirkung entfalten können. Experimentelle oder klinische Belege hierfür gibt es

bisher jedoch nicht. Die in diesem Fall beschriebene Potenzierung eines PCSK9-Hemmers durch eine niedrig dosierte Statintherapie bei heterozygoter FH hat sich inzwischen bei 2 weiteren Patienten reproduzieren lassen (ebenso mit dem zweiten verfügbaren PCSK9-Inhibitor Evolocumab).

### Fazit für die Praxis

- PCSK9-Hemmer können bei einigen Patienten mit heterozygoter FH die Lipoproteinapherese ersetzen. Jedoch gelingt dies bei ausgeprägter Hypercholesterinämie zum Teil nur dann, wenn keine Statin-Intoleranz vorliegt, da sonst bei sehr hohen LDL-C-Ausgangswerten die Absenkungsraten durch PCSK9-Inhibition allein nicht immer ausreichend sind, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen.
- Sofern keine Statin-Intoleranz oder -kontraindikation vorliegen, sollte die Basismedikation nach Beginn mit einem PCSK9-Hemmer nicht abgesetzt werden. Hierüber müssen Patienten sowie mitbetreuende Allgemeinmediziner aktiv aufgeklärt werden, da die Praxis zeigt, dass dies sonst immer wieder geschieht.
- Bei niedrigem oder keinem Ansprechen auf PCSK9-Hemmer lohnt der Versuch einer niedrig dosierten Statinbehandlung – auch als Reexposition bei evtl. vorbestehender Statin-Intoleranz.
- In unserem Fall werden zwei Antikörpertherapien parallel angewendet (Alirocumab aufgrund der Hypercholesterinämie und Denosumab aufgrund der Osteoporose). Hierzu gibt es keine Studiendaten, die bisherige Praxis zeigt aber keine Interaktionen oder Komplikationen, wobei Interaktionen trotz aller Spezifität der monoklonalen Antikörper nicht gesichert

ausgeschlossen werden können. Da die Antikörpertherapien in der Medizin zunehmen, ist dies eine wichtige Beobachtung. Jedoch ist dies ein Einzelfallbericht, der nicht generalisiert werden sollte.

### Literatur

1. „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015)
2. Henderson HE, Berger GM, Marais AD. A new LDL receptor gene deletion mutation in the South African population. *Hum Genet.* 1988;80(4):371-4



#### Dr. Ulrike Schatz

Medizinische Klinik III  
Universitätsklinikum  
Carl-Gustav-Carus Dresden  
an der Technischen  
Universität Dresden  
Fetscherstraße 74, 01307  
Dresden  
ulrike.schatz@ukdd.de

#### Univ.-Prof. Dr. Winfried März

Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz; Medizinische Klinik V, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Synlab Akademie, Synlab Holding Deutschland GmbH, Mannheim und Augsburg

#### PD Dr. Sabine Fischer, Dr. Sergey Tselmin, Prof. Dr. Andreas L. Birkenfeld, Prof. Dr. Ulrich Julius, Prof. Dr. Stefan Richard Bornstein

Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden