

Genetische Risikofaktoren?

59-Jähriger mit KHK und Fettstoffwechselstörung

TANJA GRAMMER UND WINFRIED MÄRZ

Bei der Abklärung der Fettstoffwechselstörung eines KHK-Patienten fiel eine Anreicherung der VLDL mit Cholesterin auf, wie sie charakteristisch für eine Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist, der Genotyp ApoE2/4 war jedoch nicht typisch.

Der Patient unterzog sich 1999 im Alter von erst 49 Jahren einer Vierfach-ACVB-Operation. Jahre lang war er beschwerdefrei. Anfang 2009 fiel dem Patienten retrosternales Druckgefühl mit Ausstrahlung zwischen die Schulterblätter beim schnellen Gehen und Treppensteigen auf. Dyspnoe bestand nicht, jedoch nahm die Angina pectoris-Symptomatik über mehrere Monate zu. Daher erfolgte elektiv eine Koronarangiografie. Folgender Befund wurde erhoben: Sowohl die native RCA als auch der Bypass auf die RCA waren verschlossen. Die RCA wurde über Kollateralgefäße aus dem mittleren LCX versorgt. Im LCX wurde eine verkalkte, hochgradige Stenose gesehen. Diese wurde einzeitig rekanalisiert und mit einem medikamentenfreisetzenden Stent versorgt. Dabei kam es zu einem passageren Verschluss eines kleinen Ramus intermedius, welcher eine vorbekannte filiforme Stenose hatte. Der Ramus intermedius wurde anschließend mittels PTCA bei befriedigendem Sofortergebnis rekanalisiert.

In der Folge war der Patient kreislaufstabil und beschwerdefrei. Ihm wurde eine duale Plättchenhemmung mit ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg für mindestens 12 Monate empfohlen, sowie die strenge Kontrolle des Blutdrucks und der Lipidwerte. Mit folgenden Diagnosen wurde er entlassen: Koronare Herzkrankheit (KHK), Dreifachgefäßerkrankung, Z. n. Vorderwandinfarkt, Vierfach-ACVB-OP und Stentimplantation 1999, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie. Der Patient stellte sich in der niedergelassenen Praxis zur Therapieoptimierung vor.

Familienanamnese und Risikofaktoren

Positive kardiovaskuläre Familienanamnese: Mutter mit 54 Jahren an Myokardinfarkt gestorben, Vater mit 58 Jahren an Schlaganfall verstorben, kein Diabetes mellitus, kein Übergewicht, Nichtraucher, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, keine Allergien bekannt, keine weiteren Erkrankungen.

Körperlicher Befund

Größe 182 cm, Gewicht 82 kg, BMI 25 kg/m², Bauchumfang 93 cm, Cor und Pulmo unauffälliger Auskultationsbefund, keine Ödeme, Pulse (A. carotis, A. radialis, A. dorsalis pedis, A. tibialis post.) tastbar. Blutdruck 130/85 mmHg, Ankle-Brachial-Index 1,3 bds., EKG unauffällig, Spirometrie unauffällig.

Labor

Blutbild, Gerinnungswerte, Leber- und Nierenparameter, Enzyme, Kreatinkinase, Glukose, HbA_{1c}, HOMA-Index, Vitamin B₁₂, Folsäure, Schilddrüsenwerte im Normbereich. Neue Risikomarker wie CRP, Homocystein, LpPLA₂, Neopterin, Lp(a), NT-proBNP liegen im Normbereich bzw. sind sehr niedrig.

Es wurde jedoch ein hochgradiger Vitamin-D-Mangel diagnostiziert mit 25-OH-Vitamin-D von 7 ng/dl (empfohlen > 30 ng/dl). Parathormon, beta-Crosslaps (als Marker für Knochenabbau) lagen im Normbereich. Weiterhin wurde eine Fettstoffwechselstörung diagnostiziert. Gesamtcholesterin 262 mg/dl, LDL-Cholesterin 154 mg/dl, HDL-Cholesterin 52 mg/dl, Triglyceride 430 mg/dl. In der Lipidelektrophorese zeigte sich ein Bild wie Typ-IV-Hyperlipoproteinämie (HLP) nach Fredrickson (VLDL-C 88 mg/dl, LDL-C 126 mg/dl, HDL-C 47 mg/dl, Lp(a) C negativ).

Ultrazentrifugation

In der Ultrazentrifugation war das Vorhandensein von sehr cholesterinreichem

VLDL auffällig, Verhältnis VLDL-Cholesterin zu Gesamt-Triglyzeriden 0,26 (Referenzbereich bis 0,30). Die Anreicherung von Cholesterin in den VLDL ist charakteristisch für eine Typ-III-HLP, sie entsteht in der Regel auf dem Boden einer Homozygotie für Apolipoprotein (Apo) E2. Der ApoE-Genotyp war ApoE-2/4; die direkte Sequenzierung des ApoE-Gens ergab keine weiteren Abweichungen vom Wildtyp. Im ApoB-Gen wurde keine Mutation nachgewiesen. Eine klassische Typ-III-HLP lag damit nicht vor.

Das ApoE2-Allel kann in seltenen Fällen auch dominant wirksam sein und so zur Typ-III-HLP führen. In solchen Fällen findet man Mutationen, die die Konformation der Rezeptorbindenden Domäne des ApoE verändern. Zudem ist das ApoE4-Allel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.

Bewertung

Das frühe Manifestationsalter der KHK bei gleichzeitigem Vorliegen einer positiven Familienanamnese legt die Annahme einer ausgeprägten genetischen Risikokomponente nahe. Bereits mit 49 Jahren erlitt der Patient einen Myokardinfarkt mit Dreifachgefäßerkrankung und anschließender Bypassoperation.

Bei der Abklärung der Fettstoffwechselstörung fiel eine Anreicherung der VLDL mit Cholesterin auf, wie sie charakteristisch für eine Akkumulation unvollständig metabolisierter VLDL (Remnants) und damit eine Typ-III-HLP ist. Die Typ-III-HLP entsteht in der Regel auf dem Boden einer Homozygotie für ApoE2. Der ApoE-Genotyp war E2/E4, eine „klassische“ Typ-III-HLP lag damit nicht vor. In seltenen Fällen können Mutationen des ApoE-Gens unabhängig von den bekannten Varianten zur Typ-III-HLP führen; solche Mutationen wirken dann dominant. Die Sequenzierung des ApoE-Gens ergab aber keine weiteren Verände-

rungen. Die Akkumulation cholesterinreicher VLDL war damit am ehesten Folge des einen ApoE2-Allels in Kombination mit anderen, zur HLP prädisponierenden Faktoren. Hinzu kommt, dass das ApoE4-Allel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Diese Auffälligkeiten im Lipidstoffwechsel haben wahrscheinlich zur frühzeitigen Entstehung der Koronarkrankheit des Patienten beigetragen – ob sie deren alleinige Erklärung sind, ist aber offen.

Die aktuelle Medikation bestand aus ASS 100 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d, Metoprololsuccinat ret. 25,75 mg/d, Telmisartan 20 mg/d, Atorvastatin 10 mg/d, Fenofibrat 80 mg/d. Unter dieser Medikation war der Blutdruck zufriedenstellend eingestellt, jedoch lagen die Lipidwerte bei weitem nicht im Zielbereich. Zusätzlich klagte der Patient über ziehende Schmerzen in der Wadenmuskulatur sowie im Schultergürtel. Da bereits bei Einnahme einer sehr niedrigen Dosis des Statins und des Fibrats Symptome einer Myopathie auftraten, wäre die Steigerung der Statindosis im Hinblick auf das Entstehen einer Myopathie eher risikoreich gewesen. Aufgrund der notwendigen Senkung des LDL-Cholesterins und der Triglyceride um über 50% und der damit verbundenen Risikoerhöhung für Muskelschädigungen, wurde ein genetischer Test zur Abschätzung des Myopathierisikos vorgenommen.

Die Mutation A>T des SLCO1B1-Gens, das für ein hepatisches Transportprotein kodiert, ist mit einem 4fach erhöhten Risiko je Allel für Muskelsymptome und Rhabdomyolysen assoziiert. Bei unserem Patienten wurde die SLCO1B1-A>T-Mutation in heterozygoter Form nachgewiesen, sodass wir von einer Kombination Statin-Fibrat Abstand nahmen.

Als Alternative bietet sich Nikotinsäure an, die sowohl LDL-Cholesterin als auch die Triglyceride effektiv senkt. Nach Aufklärung über Wirkungen und Nebenwirkungen der Nikotinsäure stand der Patient dem Medikament eher skeptisch gegenüber. Zur Verminderung der häufigsten Nebenwirkung, dem Flush, wurde dem Patienten Nikotinsäure mit dem Zusatz Laropiprant (Tredaptive) empfohlen.

Lebensstiländerungen

Als Grundlage der Therapie erfolgte eine Ernährungsberatung. Den Hauptanteil der

Nahrung sollte Gemüse in Verbindung mit Raps- oder Olivenöl, Obst und Fisch bzw. mageres Fleisch bilden. Kohlenhydratreiche Nahrungsmittel, wie Brot, Nudeln, Reis sollten sparsam verzehrt, Vollkornprodukte bevorzugt werden. Nahrungsmittel, die reich an gesättigten Fetten sind, sollten gemieden werden (z. B. Wurstwaren). Fettarme, zuckerarme Milchprodukte in Maßen sind erlaubt. Auf Süßigkeiten, Kuchen und Knabbergebäck sollte gänzlich verzichtet werden. Alkohol ist trotz seiner kardioprotektiven Wirkung bei Hypertriglyceridämie einzuschränken bzw. besser ganz wegzulassen.

Außerdem wurde dem Patienten körperliche Betätigung in Form von schnellem Gehen, Radfahren, Schwimmen oder auch Krafttraining am besten täglich, mindestens jedoch zweimal wöchentlich 30–90 Minuten lang nahegelegt. Zusätzlich wurde ihm die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren in Form von Kapseln empfohlen. Deren Einnahme ist nebenwirkungsarm, sicher und senkt effektiv die Triglyceride.

Medikamentöse Therapie

Zusammenfassend wurde dem Patienten folgende medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung empfohlen: Atorvastatin 10 mg weiter wie bisher, Nikotinsäure 1 g/d plus Laropiprant (bei Verträglichkeit nach etwa vier Wochen auf 2 g/d Nikotinsäure steigern) und Omega-3-Fettsäurekapseln 1 g/d beginnend, bei Verträglichkeit steigern auf 4 g/d. Eine Kontrolle sollte bei Beschwerdefreiheit in etwa zwei bis drei Monaten erfolgen und dann ggf. Atorvastatin noch auf 20 mg erhöht werden. Aufgrund des hochgradigen Vitamin-D-Mangels wurde zu einer Substitution von 2000 IE OH-Vitamin-D pro Tag geraten.

Wiedervorstellung

Nach sechs Monaten kam der Patient zur Kontrolle: es ging ihm gut, die anfängliche Flush-Symptomatik nach Einnahme von Nikotinsäure sistierte nach etwa drei Wochen, ganz selten (einmal im Monat) gibt es einen Tag mit Flush, es besteht keine Angina pectoris-Symptomatik, keine Dyspnoe, subjektive Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden waren gut. Er achtet sehr auf seine Ernährung (ganz selten Alkohol oder Süßspeisen und nie fettreiche Mahlzeiten), er geht 3–5 mal/Woche 30–90 Minuten spazieren.

Labor

Gesamtcholesterin 158 mg/dl, HDL-Cholesterin 62 mg/dl, LDL-Cholesterin 71 mg/dl, Triglyceride 146 mg/dl, 25-OH-Vitamin-D 26 mg/dl.

Kommentar

Der Patient leidet an einer ausgeprägten KHK, die sich vermutlich im Gefolge einer atherogenen Fettstoffwechselstörung mit erhöhten Konzentrationen an cholesterinreichen VLDL und erhöhten LDL entwickelte. Neben einem Vitamin-D-Mangel konnten keine weiteren Risikofaktoren für Atherosklerose nachgewiesen werden. Der Patient bedarf einer intensiven lipidsenkenden Therapie. Nach konsequentem Befolgen der Hinweise zum Lebensstil und unter Kombination von 20 mg Atorvastatin, 1 g Nikotinsäure und 4 g Omega-3-Fettsäuren erreichte er die Therapieziele von LDL-Cholesterin 70 mg/dl (progrediente KHK), HDL-Cholesterin > 40 mg/dl und Triglyceride < 150 mg/dl. Eine hochdosierte Statintherapie wäre aus zwei Gründen ungünstig gewesen: Zum einen wegen der genetisch determinierten herabgesetzten Aufnahme von Statinen in die Leber und zum anderen aufgrund der Neigung zur Hypertriglyceridämie. Denn Statine steigern nicht nur die Ausprägung von LDL-Rezeptoren in der Leber, sondern auch die hepatische Triglyzeridsynthese, sodass es bei prädisponierten Personen zu weiteren Erhöhungen der Triglyzeride unter Behandlung kommen kann.



Korrespondenzadresse:
Dr. med. Tanja Grammer
Lipidologin DGFF
Privatpraxis für Fettstoffwechselstörungen und präventive Medizin, O6,9
68161 Mannheim
E-Mail: Tanja.Grammer@medma.uni-heidelberg.de



Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Winfried März
Synlab Services GmbH
Gottlieb Daimler Str. 25
68165 Mannheim
E-Mail: winfried.maerz@synlab.com