

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

Verlaufkontrolle per Bildgebung wichtig!

# Xanthome verschwinden, Atherosklerose bleibt

Sarah Seiler-Mußler, Carsten Schürfeld, Ulrich Laufs

Die ausführliche Vorgeschichte des Patienten ist in der Kasuistik von Katzmann et al. dargestellt [1]: Der 2016 10-jährige syrische Junge fiel im Rahmen einer Vorstellung seines Bruders in der Kinderkardiologie des Universitätsklinikum des Saarlandes aufgrund von ausgeprägten Xanthomen auf (Abb. 1). Es folg-

te eine Vorstellung in der lipidologischen Ambulanz der Universitätsklinik des Saarlandes zur weiteren Diagnostik und Therapie. Laborchemisch deutlich erhöht waren Gesamtcholesterin (727 mg/dl), LDL („low density lipoprotein“)-Cholesterin (LDL-C; 679 mg/dl) und Lipoprotein(a) (98 mg/dl). Erniedrigt waren HDL („high density lipoprotein“)-Cholesterin (HDL-C; 25 mg/dl) und Apolipoprotein-A1 (78 mg/dl). Die Triglyzeride waren normwertig (149 mg/dl). Sonografisch zeigte sich eine verdickte Intima-Media der Karotiden und der Femoralarterien. Der Echokardiografiebefund war normal. Die genetische Untersuchung ergab eine homozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH) bei homozygoter Mutation des LDL-Rezeptor-Gens [1, 2].

## Therapie

Eine Statintherapie in maximaler Dosis konnte auch unter Hinzunahme von Ezetimib keine ausreichende Cholesterinsenkung erzielen, sodass innerhalb eines Jahres bei persistierendem LDL-C > 600 mg/dl eine wöchentliche Lipidapherese begonnen wurde [1]. Zu diesem Zeitpunkt wog der Patient 37 kg bei 138 cm Körpergröße.

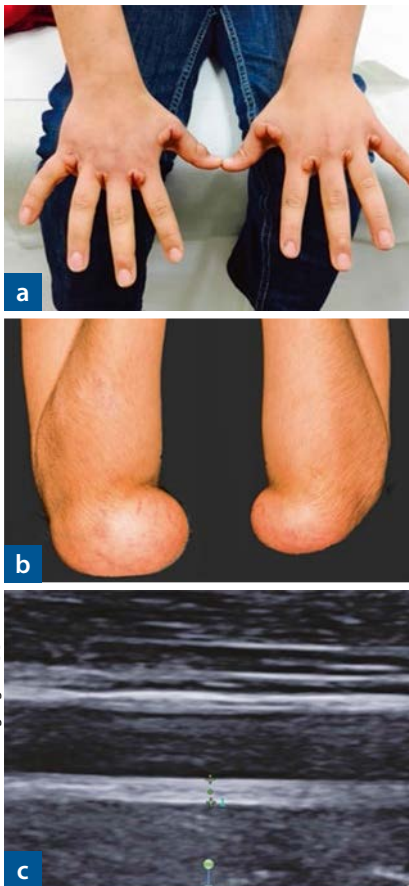
## Lipidapherese

Die Lipidapherese wird bis heute mit einem Multifunktionsgerät für extrakorporale Therapien (Octonova, DIAMED Medizintechnik GmbH, Köln) in Doppel-filtrationstechnik durchgeführt mittels eines Plasmaseparators (OP 05 Plasmaflo, Asahi Kasei Medical Co., Tokyo, Japan) und eines Plasmakomponentenseparators (Cascadeflo EC-50W, Asahi Kasei Medical Co., Tokyo, Japan). Als Antikoagulans wird Heparin verwendet. Auf-

grund des geringen Körpergewichts bei Behandlungsbeginn wurde die Therapie einmal wöchentlich mit dem kleinsten verfügbaren Plasmaseparator (OP 08 Plasmaflo), einem sehr geringen Blutfluss (60 ml/min), Plasmafluss (20 ml/min) und einem geringen behandelten Plasmavolumen begonnen (1). Nach Anlage einer arterio-venösen Fistel und bei sehr guter Verträglichkeit der Lipidapherese wurden alle Behandlungskomponenten langsam gesteigert, auch unter der Berücksichtigung des steigenden Körpergewichts [3]. Inzwischen ist der Patient 13 Jahre alt, 146 cm groß und 48 kg schwer, die Behandlungskomponenten sind nun wie folgt: Blutfluss 150 ml/min, Plasmafluss 40 ml/min, Plasmavolumen 3 l. Ein Plasmaseparator mit einer größeren Oberfläche wurde eingesetzt (OP 05). Trotzdem konnte noch keine ausreichende Lipidsenkung erzielt werden, sodass die Lipidapheresehäufigkeit auf zweimal pro Woche gesteigert wurde und im nächsten Schritt das pro Lipidapherese behandelte Plasmavolumen auf 3,5 l erhöht wurde. Hierunter zeigte sich zuletzt ein LDL-C von 138 mg/dl vor und 50 mg/dl nach der Apherese (Laborwerte vom 11.9.2018).

## PCSK9-Hemmer

Nach dem 12. Geburtstag des Patienten wurde Evolocumab ergänzend zur Lipidapherese verabreicht, da trotz homozygoter Mutation des LDL-Rezeptors die Möglichkeit einer LDL-Rezeptor-Restfunktion bestand. Zuvor war eine Therapie mit Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin-Typ 9 (PCSK9)-Hemmern bei fehlender Zulassung im Alter unter 12 Jahren und gegen den Wunsch des gesetzlichen Vormunds nicht möglich. Je-

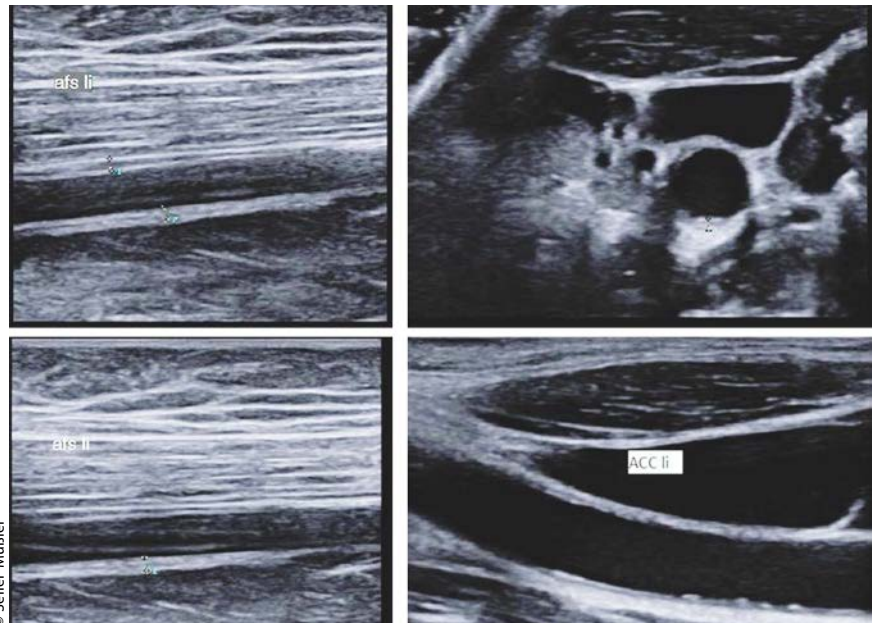


© Mit freundl. Genehmigung aus [1]

**Abb. 1:** Xanthome der Interdigitalräume (a) und Ellenbogen (b), sowie Sonografie der Femoralarterien (c) bei Erstvorstellung im Februar 2016.



**Abb. 2:** Xanthome der Interdigitalräume (a) und Ellenbogen (b) im Oktober 2018.



**Abb. 3:** Sonografie der Femoralarterien (links) und Karotiden (rechts) mit beginnenden atherosklerotischen Wandveränderungen (Februar 2018).

doch besserten sich auch nach Verabreichung einer maximalen Evolocumab-Dosis von 420 mg einmal monatlich die LDL-C-Werte nicht, sodass die Gabe wieder beendet wurde [1].

### Aktueller Verlauf

Die Xanthome waren unter Statinen, Ezetimib und Lipidapherese im Verlauf stetig rückläufig (**Abb. 1, Abb. 2**). Im Gegensatz dazu gab es seit der Erstvorstellung 2016 progrediente atherosklerotische Veränderungen in der Sonografie der Femoralarterien und deutlicher in der der Karotiden (**Abb. 3**). In einem Kardio-CT konnte zwar eine stenosierende KHK ausgeschlossen werden, jedoch fanden sich auch hier atherosklerotische Läsionen der Aortenwurzel. Der Echokardiografiebefund war normal.

### Fakten zur homozygoten FH

Die FH ist durch eine ausgeprägte Erhöhung des LDL-C und eine frühzeitige Manifestation von atherosklerotischen Erkrankungen charakterisiert. Die Prävalenzrate der heterozygoten FH liegt zwischen 1:200 bis 1:500 [4], die der homozygoten FH bei 1:1.000.000 [5, 6]. Charakteristisch sind bei der homozygoten Form LDL-C-Spiegel bis 1.000 mg/dl, die Bildung kutaner oder tendinöser Xanthome und die Entwicklung von prä-maturer Atherosklerose, z. B. einer KHK oder einer Aortenklappenstenose [7, 8]. Häufig versterben Patienten mit homozygoter FH

bereits vor dem 30. Lebensjahr an kardiovaskulären Komplikationen [9, 10]. Die Familienanamnese ergibt typischerweise erhöhtes LDL-C bei beiden Elternteilen. Biallelische Mutationen des LDL-Rezeptors, von Apolipoprotein B oder der PCSK9 sind die genetische Grundlage des Krankheitsbildes. Therapieansätze zur Behandlung der homozygoten FH sind eine medikamentöse Cholesterinsenkung und die Lipidapherese [11].

### Fazit für die Praxis

Bei dem inzwischen 13-jährigen Patienten mit homozygoter FH konnte aufgrund einer homozygoten Mutation des LDL-Rezeptors ohne Rezeptor-Restfunktion keine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung durch Einsatz eines PCSK9-Hemmers erzielt werden, sodass lediglich diätätische Maßnahmen, Ezetimib in Kombination mit Statinen und die Lipidapherese als therapeutische Optionen verblieben. Trotz nun effizienter LDL-C-Senkung und klinisch regredienten Xanthomen zeigten sich im Kardio-CT und sonografisch atherosklerotische Veränderungen, was im Einklang mit der in der Literatur beschriebenen hohen Rate an kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei homozygoter FH in jungem Lebensalter steht. Eine effiziente

cholesterinsenkende Therapie sollte bei diesen Patienten so früh wie möglich begonnen werden, um eine Verbesserung der kardiovaskulären Prognose zu erzielen. Zudem scheint nicht zwingend eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hautveränderungen (Xanthomen) und dem Ausmaß von atherosklerotischen Veränderungen zu bestehen. Daher ist auch bei regredienten Hautveränderungen regelmäßig eine vaskuläre Bildgebung und ggf. eine Intensivierung der lipidsenkenden Therapie wichtig.

### Literatur

[www.springermedizin.de/cardiovasc](http://www.springermedizin.de/cardiovasc)



**PD Dr. med. Sarah Seiler-Mußler**  
 Vaubanpraxis  
 Vaubanstr. 27  
 66740 Saarlouis  
 seiler@dialyse-saarlouis.de

**Carsten Schürfeld**  
 Vaubanpraxis, Saarlouis

**Prof. Dr. Ulrich Laufs**  
 Klinik und Poliklinik für Kardiologie,  
 Universitätsklinikum Leipzig

## Literatur

1. Katzmann J, Schürfeld C, März W, Laufs U. Case report-Rapid regression of xanthomas under lipoprotein apheresis in a boy with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12:868-871
2. Cavanaugh JA, Easteal S, Simons LA et al. FH-Sydney 1 and 2: two novel frameshift mutations in exon 10 of the low-density lipoprotein receptor gene detected by heteroduplex formation. *Hum Mutat.* 1994;4:276-280
3. Klaus G, Taylan C, Büscher R et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:1199-208
4. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:523-9
5. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913
6. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160:407-20
7. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425-37
8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478-490
9. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291:1671-3
10. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid lowering therapy. *Circulation.* 2011;124:2202-7
11. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35:2146-57