



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

Aortenstenose und Lipoproteinämie(a)

Ein Fall für die Lipoprotein-Apherese

Wanja M. Bernhardt, Tillmann Röseler

Im Juli 2009 wurde uns eine damals 59-jährige Patientin zur weiteren lipidologischen Diagnostik und Therapie bei Hyperlipoproteinämie(a) überwiesen. Klinisch bestand eine Dyspnoe bei mittlerer Belastung.

Erstvorstellung 2009

Medikation

ASS 100 mg 1–0–0, Bisoprolol 5 mg 0–0–1, Atorvastatin 20 mg 0–0–0–1, L-Thyroxin 50 µg 1–0–0, Olmesartan 20 mg 1–0–0, Hydrochlorothiazid 12,5 mg 1–0–0.

Klinischer Untersuchungsbefund

(Nur auffällige Befunde:) 59-jährige Patientin mit normalem Allgemein- und Ernährungszustand (BMI 23). Cor: crescendo-decrescendo 2/6 Systolikum mit punctum maximum über Aorta, 1/6 Systolikum mit punctum maximum über Erb-Punkt, Strömungsgeräusch über den Aa. carotides bds.

Lipidprofil

Unter 20 mg Atorvastatin: Gesamtcholesterin 178 mg/dl (4,57 mmol/l), LDL-Cholesterin 69 mg/dl (1,77 mmol/l), HDL-Cholesterin 110 mg/dl (2,83 mmol/l), Triglyzeride 74 mg/dl (0,84 mmol/l), Lipoprotein(a) 114,3 mg/dl. Lp(a)-SNPs rs10455872 und rs3798220 unauffällig.

Kardiologische Befunde

Echokardiografie 06/2009: Rechtsventrikulärer Druck mit 36 mmHg erhöht, Aortenklappenöffnungsfläche 1,2 cm², maximaler Druckgradient 36 mmHg, linksventrikuläre Ejektionsfraktion 73 %. Ergometrie 06/2009: Unter Belastung im EKG ST-Streckensenkung inferolateral (II, III, avF, V4–V6), keine Angina pectoris, Dyspnoe. Herzkatheteruntersuchung

07/2009: Deutliche Koronarsklerose mit 25%iger Stenose im linken Hauptstamm, Ramus interventricularis anterior (RIVA) 25% Stenose, Ramus circumflexus/Ramus intermedius (RCX/RIM) 50–75%, rechte Herzkranzarterie (RCA) mit deutlicher Sklerose. Keine Intervention.

Vorgeschichte

Seit 2002 Dyspnoe NYHA II mit pathologischer Ergometrie. Konsekutive Koronarangiografie zeigt lediglich Koronarsklerose ohne relevante Stenosen. Das LDL-Cholesterin (LDL-C) lag ohne Behandlung unter 150 mg/dl (3,85 mmol/l). Seit 2002 ASS und Atorvastatin. Seit 2005 ist das LDL-C stets unter 100 mg/dl. Die Patientin war immer normalgewichtig, hat nie geraucht. Keine Niereninsuffizienz und kein Diabetes.

Familienanamnese

Mutter Herzinfarkte mit 70 und 75 Jahren. Jüngere Schwester leidet unter Belastungsdyspnoe unklarer Genese.

Diagnose

Hyperlipoproteinämie(a) mit einer bis 2009 progredienten koronaren Herzerkrankung (KHK) und mittelgradiger Aortenklappenstenose.

Die Erkrankung

Es besteht eine Hyperlipoproteinämie(a) als wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor. Lipoproteinämie(a) [Lp(a)] ist ein relevanter, unabhängiger Risikofaktor für Artherosklerose [1]. Je höher das Lp(a), desto höher ist das Risiko für KHK und Herzinfarkt [2]. Lp(a) wird polygenetisch relativ häufig an die folgende Generation vererbt, sodass sich das individuelle Risiko eines Patienten womöglich an der stets zu erhebenden Familienanamnese ableiten lässt [3]. Besonders sind bestimmte genetische Formen des Lp(a), sog. single nucleotide polymorphism (SNPs), mit einem zusätzlich erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden [4]. Thromboembolische Probleme, Mikrozirkulationsstörungen liegen vermehrt vor, da Lp(a) eine

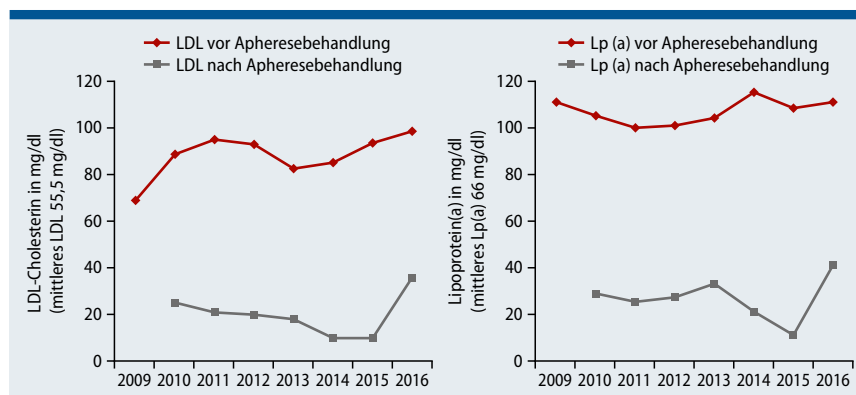


Abb. 1: Mittlere LDL- und Lipoprotein(a) [Lp(a)]-Werte 2009–2016. Durch Lipoprotein-Apherese werden LDL und Lp(a) abgesenkt. Es ist pro Jahr jeweils die Absenkung zur Mitte des Jahres (Juli) herangezogen worden. Die sich daraus ergebenden Mittelwerte über die Zeit sind in Klammern angegeben.

© W. M. Bernhardt

Strukturähnlichkeit zum Plasminogen, dem zentralen Schlüsselenzym der Fibrinolyse, aufweist und dieses in der Wirksamkeit behindern kann [3].

In der Kohorte der Kopenhagen City Heart Study bestand eine positive Korrelation zwischen Lp(a) und dem Auftreten einer Aortenklappenstenose [5]. Über der 95. Perzentile mit einem mittleren Lp(a) von 124 mg/dl lag die Prävalenz einer Aortenstenose bei 1,8%, die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung der USA liegt allerdings höher [6].

Therapie der Hyperlipoproteinämie(a)

Die einzige etablierte und bei progredienter Atherosklerose (KHK, PAVK oder AVK der Hirngefäße) zugelassene therapeutische Möglichkeit, Lp(a) zu senken, ist die Lipoprotein-Apherese. Die prospektive Pro(a)life-Studie konnte zeigen, dass eine chronische Lipidapherese zur drastischen Risikoreduktion für das Auftreten von sog. major adverse cardiac events (MACEs) um 74% im ersten und um mehr als 90% ab dem 2. Behandlungsjahr führt [7] und auch 5 Jahre nach Apheresebeginn in gleichem Maße besteht [8].

Monoklonale Antikörper gegen PCSK9 senken Lipoprotein(a) ebenfalls. In der DESCARTES-Studie [9] führte die Gabe von Evolucomab zu einer Absenkung des Lp(a) um 20,5–32,1% bei allerdings sehr niedrigen Ausgangswerten von Lp(a) und starken Unterschieden des Ausgangswertes zwischen den verschiedenen Studiengruppen. In den Placebogruppen zeigte sich ebenfalls eine Absenkung des Lp(a) um bis zu 12%, sodass im Verhältnis zu Placebo der Einfluss des PCSK9-Inhibitors noch geringer erscheint. Weiterhin zeigte sich das Ausmaß der Lp(a)-Absenkung durch Evolucomab weit weniger ausgeprägt bei höheren Lp(a)-Werten. Entsprechend sind PCSK9-Inhibitoren weder geeignet noch zugelassen für die Therapie einer Hyperlipoproteinämie(a).

Es verbleibt als einzige Therapieoption die Lipoprotein-Apherese, deren Indikation durch den gemeinsamen Bundesausschuss geregelt und deren Notwendigkeit individuell und anonymisiert von einer unabhängigen Apheresekommission nach Beantragung geprüft und ggf. befürwortet wird. Die Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenkassen

Tab. 1: Verlauf der Aortenklappenstenose unter chronischer Lipoprotein-Apherese entsprechend der Echokardiografiebefunde

	vor Apherese		unter Apherese		
	7/2009	1/2010	10/2012	12/2014 (HKU)	2/2016
KÖF	1,2 cm ²	1,1 cm ²	0,9 cm ²	0,7–1,0 cm ²	0,7 cm ²
max. Druckgradient	36 mmHg	41 mmHg	46 mmHg	KHK IDEM!	68 mmHg
Klinik	NYHA II	NYHA II	NYHA II	NYHA II	NYHA II

KÖF Klappenöffnungsfläche, NYHA New York Heart Association, HKU Herzkatheteruntersuchung

hängt im Allgemeinen vom Votum der Apheresekommissionen ab.

Verlauf

LDL-C und Lp(a) unter Apherese

Bei der vorgestellten Patientin besteht eine Hyperlipoproteinämie(a) mit vor Apheresebeginn progredienter KHK. Im Dezember 2009 wurde die beantragte und genehmigte Apheresebehandlung begonnen. Im Verlauf konnten LDL-C und vor allem Lp(a) durch die Apheresebehandlung deutlich abgesenkt werden (**Abb. 1**): Das mittlere LDL lag in den letzten Jahren bei 55,5 mg/dl. Das mittlere Lp(a) lag in den Jahren der Apheresebehandlung mit 66 mg/dl um fast 50% niedriger als der Ausgangswert von 114 mg/dl vor der Behandlung. Somit wurde eine sehr effektive Absenkung der Lipoproteine erreicht. Vor Beginn der Lipoprotein-Apherese kam es trotz effektiver Senkung des LDL-C zu einer progredienten KHK. Unter Therapie der Hyperlipoproteinämie(a) mit Lipoprotein-Apherese zeigte sich in der Herzkatheteruntersuchung von 2014 im Vergleich zu 2009 keine Progression der Koronarstenosen und -sklerose.

Aortenstenose

Bei Erstvorstellung und zu Beginn der Lipoprotein-Apherese bestand eine mittelgradige Aortenstenose mit einer Klappenöffnungsfläche (KÖF) von 1,1–1,2 cm² (**Tab. 1**). In der Folge kam es zu einer Abnahme der KÖF (**Tab. 1**). Klinisch besteht erstaunlicherweise weiterhin der Befund der Belastungsdyspnoe NYHA II mit Dyspnoe bei stärkerer Belastung. Möglicherweise wird die Verschlechterung der Aortenklappenstenose durch die Verbesserung der Koronarperfusion klinisch kompensiert. Einen Aortenklappenersatz lehnt die Patientin aktuell ab.

Zusammenfassung

Für die Therapie der Hyperlipoproteinämie(a) mit progredienter KHK, PAVK oder AVK der Hirngefäße ist die Lipoprotein-Apherese die einzig verfügbare und effektive Behandlungsmöglichkeit. Die Therapie führt zur Verhinderung eines Progresses der KHK der Patientin. Der progrediente Verlauf der Aortenklappenstenose konnte durch die Lipoprotein-Apherese nicht verhindert werden. Möglicherweise ist nur eine bestimmte genetische Variante von Lp(a), (SNP rs10455872) mit der Entstehung einer Aortenklappenstenose assoziiert [10], welche bei der Patientin nicht nachweisbar war. Ein allgemeiner pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Aortenstenose und Hyperlipoproteinämie(a) liegt somit aus unserer Sicht nicht zwangsläufig nahe. Hier sind weitere pathophysiologische Untersuchungen und klinische Studien notwendig.

Literatur

www.springermedizin.de/cardiovasc



PD Dr. med. Wanja M. Bernhardt
Klinik für Nieren-, Hochdruck-, und Stoffwechselerkrankungen Hannover Heidering 31, 30625 Hannover
Dr.Bernhardt@ dialyse-hannover.de



Dr. med. Tillmann Röseler
Klinik für Nieren-, Hochdruck-, und Stoffwechselerkrankungen Hannover Heidering 31, 30625 Hannover

Literatur

1. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016;57:1953-75
2. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117:176-84
3. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein(a): A Historical Appraisal. *J Lipid Res.* 2017;58(1):1-14
4. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2518-28
5. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:470-7
6. Zeng YI, Sun R, Li X et al. Pathophysiology of valvular heart disease. *Exp Ther Med.* 2016;11:1184-8
7. Leebmann J, Roeseler E, Julius U et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013;128:2567-76
8. Roeseler E, Julius U, Heigl F et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2019-27
9. Blom DJ, Hala T, Bolognese M et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370:1809-19
10. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503-12