

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

## Therapieresistente Hypercholesterinämie

# PCSK9-Antikörper im klinischen Einsatz

Brigitte Öhm, Steffi Szymczak, Martin Brzoska, Peter Grützmaker (Frankfurt am Main)

### Patientin und Anamnese

In unserer Lipidsprechstunde stellte sich im Jahr 1998 erstmals eine 35-jährige Patientin, 1,58 m groß, 49 kg, mit einer seit 1986 bekannten Hypercholesterinämie, vor. Unter Fluvastatin 40 mg und unregelmäßiger Einnahme von Colestyramin bei moderater Unverträglichkeit lag der maximale Wert für das Gesamtcholesterin bei 512 mg/dl und für LDL-Cholesterin bei 436 mg/dl. Für Lovastatin und Bezafibrat wurde eine Unverträglichkeit angegeben. Eine sekundäre Ursache der Fettstoffwechselstörung konnte ausgeschlossen werden. Sonstige atherogene Risikofaktoren lagen nicht vor.

Familienanamnestisch ist bei der Mutter seit dem 50. Lebensjahr eine koronare Herzerkrankung (KHK) bekannt, die eine Koronararterienbypass-Operation erforderlich machte. Die Tochter

der Patientin leidet ebenfalls an einer Hypercholesterinämie.

### Diagnose und Verlauf

Klinisch fanden sich bei der Patientin zwei linsengroße Xanthelasmen streckseitig am rechten Mittelfinger, Arcus lipoides beidseits und Xanthome an beiden Achillessehnen. Allein aufgrund dieser Befunde ließ sich eine familiäre Hypercholesterinämie gemäß den Kriterien des „Dutch Lipid Score“ eindeutig diagnostizieren [1, 2].

Die ergänzenden molekulargenetischen Untersuchungen ergaben als Ursache eine LDL-Rezeptormutation in heterozygoter Konstellation [1]. Lipoprotein(a) war nicht erhöht.

Im Jahr 1998 war die Patientin hinsichtlich einer kardiovaskulären Symptomatik beschwerdefrei und wies ledig-

lich eine infrarenale Aortenplaque auf. Die Therapie wurde intensiviert: Umstellung auf Atorvastatin mit initial 20 mg und schrittweise Steigerung auf 80 mg, wobei die Dosierung wegen Haarausfall auf 60 mg reduziert werden musste. LDL-Cholesterin konnte von maximal 436 mg/dl auf durchschnittlich 250 mg/dl gesenkt werden; dies entspricht einer Reduktion von fast 50%. Im weiteren Verlauf wurde die Therapie um Ezetimib 10 mg erweitert.

Im Jahr 2012 fielen erstmals arteriosklerotische Wandveränderungen in den peripheren Gefäßen auf. Klinisch war die Patientin weiterhin beschwerdefrei und stellte sich nicht mehr vor.

Nachdem die Patientin im Januar 2015 einen Myokardinfarkt erlitten hatte, der erfolgreich durch eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) der distalen rechten Koronararterie (RCA) behandelt worden war, stellte sie sich erneut vor. Ihr LDL lag zu diesem Zeitpunkt bei 117–121 mg/dl unter gleicher Therapie mit Atorvastatin 60 mg/d und Ezetimib 10 mg/d.

### Therapieergänzung mit PCSK9-Inhibitor

Dennoch kam es im März 2015 zu einer zweiten Intervention: einer PTCA mit Stentimplantation des Ramus interventricularis anterior (RIA) und des Rd1 sowie der Bifurkation. Im August 2015 erfolgte dann die dritte PTCA der proximalen RCA.

Es bestanden nun drei Behandlungsoptionen:

1. Das besser verträgliche Colesevelam als Triple-Therapie ergänzen, das i.d.R. eine zusätzliche LDL-Cholesterin-Senkung von 12–18% bewirkt [3].

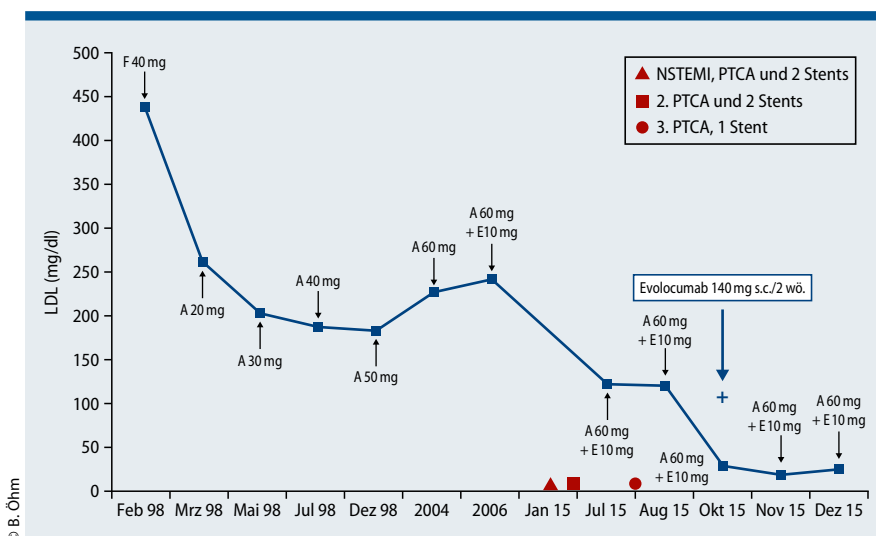


Abb. 1: Verlauf der LDL-Konzentration und der kardiovaskulären Ereignisse unter lipidsenkender Therapie. A: Atorvastatin, F: Fluvastatin, E: Ezetimib

2. LDL-Apherese bei therapierefraktärer Hypercholesterinämie oder eine  
 3. Kombination mit PCSK9-Antikörpern.

Aufgrund der dramatischen Akzeleration der KHK wollten wir eine starke Absenkung des LDL erzielen. Daher ergänzten wir im September 2015 die Therapie mit dem ersten verfügbaren PCSK9-Inhibitor Evolocumab 140 mg alle 2 Wochen subkutan. Im Verlauf ließ sich eine dauerhafte Senkung des LDL auf 20–33 mg/dl bei einem Gesamtcholesterin von 99–111 mg/dl erreichen. Die Behandlung ist gut verträglich.

Weitere kardiovaskuläre Ereignisse traten in den letzten sechs Monaten nicht auf.

### Familiäre heterozygote Hypercholesterinämie

Die familiäre heterozygote Hypercholesterinämie hat eine Prävalenz von 1:200 bis 1:500. Sie ist charakterisiert durch die ausgeprägte Erhöhung des LDL-Cholesterins und führt zu einer frühzeitigen Manifestation der KHK [1, 4].

Die pathogenetische Diagnose der familiären Hypercholesterinämie wird anhand molekulargenetischer Untersuchungen des LDL-Rezeptors, des ApoB-Gens und des PCSK9-Systems gestellt [5, 6]. Bei klinisch gesicherter Diagnose schließt ein negatives Screening die familiäre Hypercholesterinämie nicht aus [2].

### Wirkung von PCSK9-Antikörpern

PCSK9-Inhibitoren sind humane monoklonale Antikörper und binden an Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9. Dieses Protein reguliert den LDL-Rezeptorabbau. Bei Hypercholesterinämie mit hoher LDL-Aufnahme in die Leberzelle wird PCSK9 vermehrt sezerniert, bindet an die LDL-Rezeptoren und führt zu deren Abbau.

PCSK9-Antikörper hemmen die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor. Dadurch wird der LDL-Rezeptor recycelt und wieder an die Zelloberfläche transportiert. Somit erhöht sich die Anzahl der LDL-Rezeptoren, über die im Blut zirkulierendes LDL-Cholesterin in die Leberzelle aufgenommen wird. Dies führt zur Senkung der LDL-Konzentration im Serum [7, 8].

Derzeit sind zwei Substanzen zugelassen: Evolocumab und Alirocumab. Sie können, z. B. in zweiwöchentlichen Intervallen, subkutan verabreicht werden, in einer Dosis von 140 mg (Evolocumab) bzw. 75 oder 150 mg (Alirocumab).

### Fazit

Dieser Fall verdeutlicht, dass Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie selbst bei Fehlen von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen eine intensive LDL-senkende Therapie benötigen. Die deutlich besseren LDL-Werte unter gleichbleibender Medikation lassen eine mangelnde Adhärenz der Patientin aufgrund des fehlenden Leidensdrucks vermuten. Offensichtlich besserte sich die Adhärenz erst nach Auftreten des ersten kardialen Ereignisses. Nicht nur, aber gerade bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie sollte mithilfe intensiver ärztlicher Aufklärung und Langzeitüberwachung, z. B. in Lipidambulanzen, eine erfolgreiche Primärprävention möglich sein.

Trotz Reduktion des LDL-Cholesterins auf 120 mg/dl kam es bis August 2015 zu einer rapiden Progression der KHK, mit drei Ereignissen binnen sieben Monaten. Nachdem mit Evolocumab eine LDL-Senkung auf 20–33 mg/dl erreicht wurde, waren bisher keine weiteren Interventionen erforderlich. Eine LDL-Apherese-Therapie ist nicht nötig. Trotz des kurzen Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten ist zu vermuten, dass sich die Akzeleration der Gefäßerkrankung in diesem Fall durch wesentlich niedrigere LDL-Werte von < 50 mg/dl stoppen ließ. Auch eine Metaanalyse ergab, dass bei LDL-Werten < 50 mg/dl das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse am niedrigsten ist [9].

### Literatur

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



**Brigitte Öhm**  
 Medizinische Klinik II  
 Lipidambulanz, Agaplesion  
 Markus Krankenhaus  
 Wilhelm-Epstein-Str. 4  
 60431 Frankfurt am Main  
[brigitte.oehm@fdk.info](mailto:brigitte.oehm@fdk.info)

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

## Literatur

1. Nordestgaard B 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;34:3478–90a
2. Hovingh GK et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013;34:962–91
3. Huijgen R et al. Colesevelam Added to Combination Therapy With a Statin and Ezetimibe in Patients With Familial Hypercholesterolemia: A 12-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Clin Ther.* 2010;32:615–25
4. Goldberg AC et al. Familial hypercholesterinaemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2010;5(3 Suppl):S1–8
5. Rallidis L, Naoumova RP, Thompson GR, Nihoyannopoulos P. Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 1998;80:583–90
6. Keller C, v. Eckardstein A, Hersberger M. Primäre Dyslipoproteinämien, Störungen des LDL-Cholesterin-Stoffwechsels. In: Schwandt P und Parhofer KG (eds): *Handbuch der Stoffwechselstörungen.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 2007. p. 80–112
7. Lambert G, Sjouke B, Choque B et al. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2515–24
8. Raal F, Scott R, Somaratne R et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126(20):2408–17
9. Boeckholdt SM, Hovingh GK, Mora S. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:585–94