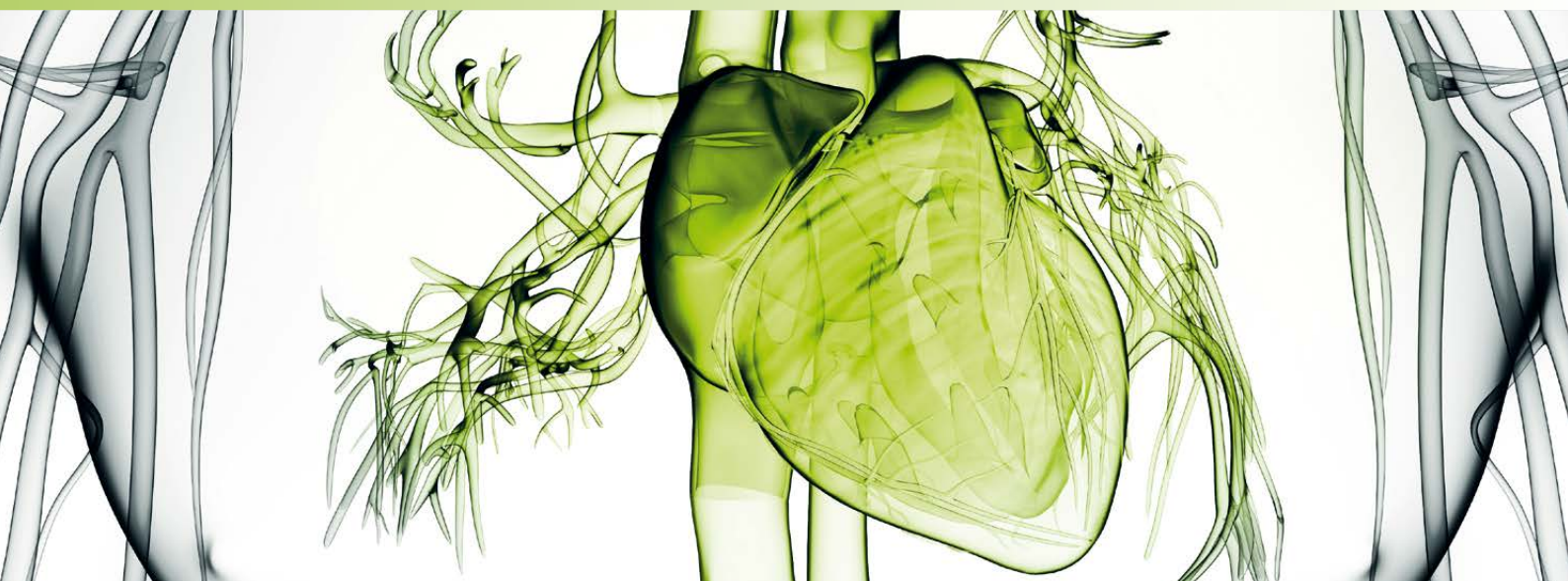


PATIENT CASES



Hypercholesterinämie und PCSK9-Inhibition: Alirocumab in der Bewährungsprobe des klinischen Alltags

Fall 10: Raucherin mit Diabetes mellitus Typ 2 und Schlaganfall



Autor der Kasuistik:

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Stefan Greisenegger

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

Mit Expertenkommentar von:



Prim. Priv.-Doz. Dr. Georg Delle Karth

Vorstand der 4. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Ambulanz, Krankenhaus Hietzing
mit neurologischem Zentrum Rosenhügel (Bild links)

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching

Vorstand der 5. Medizinischen Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie,
Wilhelminenspital der Stadt Wien (Bild rechts)

Raucherin mit Diabetes mellitus Typ 2 und Schlaganfall



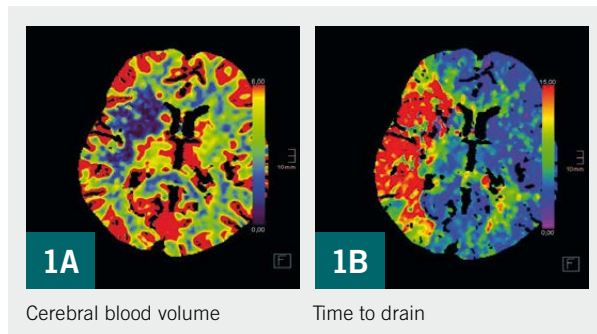
PATIENT CASE

Eine Mitte 50-jährige Patientin ist plötzlich halbseitig gelähmt und kommt zu Sturz. Der Verdacht auf einen Schlaganfall bestätigt sich, es zeigt sich ein akuter Verschluss am M1/M2-Übergang bei hochgradiger ACI-Stenose rechts und einer mittelgradigen asymptomatischen Stenose in der Arteria basilaris. Die Patientin wird mit einer Thrombolysetherapie behandelt, der M1-Verschluss wird wiedereröffnet und die ACI-Stenose mit einem Stent versorgt. Die Risikofaktoren Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nikotinabusus liegen vor. Nachdem die Patientin trotz einer lipidsenkenden Behandlung mit maximaldosierten Statinen in Kombination mit Ezetimib das LDL-C-Ziel nicht erreicht, wird mit einer Therapie mit dem PCSK-9-Hemmer Alirocumab 75 mg alle zwei Wochen s. c. begonnen. Die Behandlung führt zu einer deutlichen Absenkung des Cholesterins mit LDL-C-Werten <50 mg/dl, sodass die Therapie fortgesetzt wird.

DIE PATIENTIN

Die Mitte 50-jährige Frau kommt aufgrund einer plötzlichen halbseitigen Lähmung der linken Körperhälfte von den Angehörigen beobachtet zu Sturz. Bei hochgradigem Verdacht auf akuten Schlaganfall wird die Patientin innerhalb von zweieinhalb Stunden in das AKH gebracht. Bei der Erstbegutachtung bestätigt sich der Verdacht eines Schlaganfalls: Es zeigt sich eine Hemiplegie links, ein fixierter Herdblick nach rechts und ein Hemineglect nach links, einem NIH-Stroke-Scale-Score von 20 Punkten entsprechend. Im CT mit CT-Angiographie und Perfusion zeigt sich neben einem akuten Verschluss im M1/M2-Übergang bei hochgradiger ACI-Stenose rechts auch ein deutliches Perfusions-Mismatch (**Bild 1A** und **1B**). Dazu zeigt sich eine mittelgradige (asymptomatische) Stenose im proximalen Drittel der Arteria basilaris. Die Patientin erhält eine intravenöse Thrombolysetherapie und wird umgehend in die Angiographie gebracht. Dort wird zunächst der M1-Verschluss mittels eines Absaugkatheters wiedereröffnet (**Bild 2A** und **2B**) und im Anschluss die hochgradige ACI-Stenose mittels Carotis-Stents versorgt (**Bild 2C**).

Perfusions-CT vor Thrombektomie



Vorbekannt sind eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nikotinabusus (30 Packungsjahre).

Die Patientin erhielt eine Therapie mit ASS und Clopidogrel, die aufgrund einer Basilarisstenose nach drei Monaten auf eine Monotherapie mit ASS umgestellt wird.

LIPIDPARAMETER

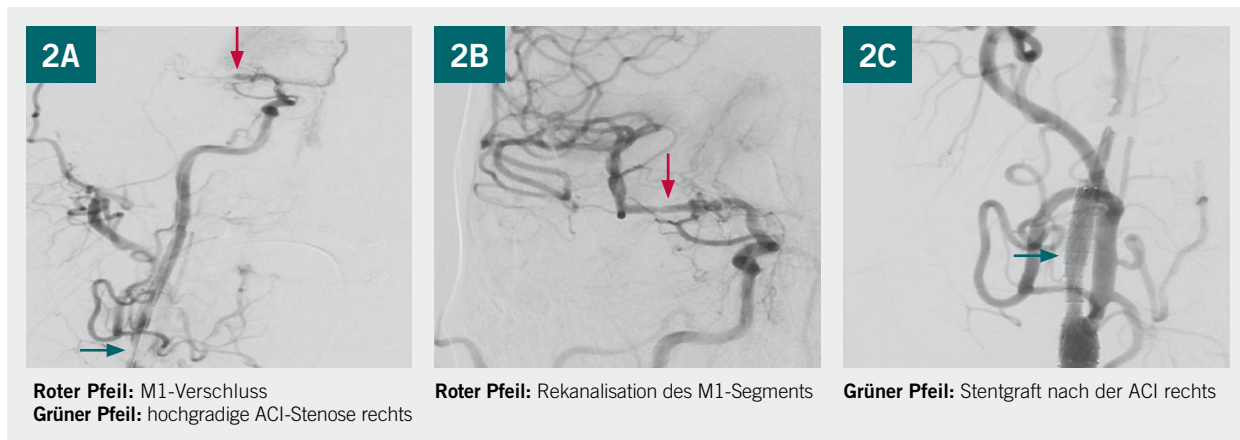
Das Serum-LDL-C lag bei 179 mg/dl, eine Therapie mit Atorvastatin 80 mg wurde am Tag nach der Aufnahme begonnen. In Folge der weiteren Behandlung und Neurorehabilitation, kam es zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik; die Patientin konnte wieder gehen und wiedererlangte schrittweise größtenteils eine Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens.

Bei der ersten ambulanten Kontrolle vier Monate später zeigte sich ein LDL-C-Spiegel von 125 mg/dl, weshalb zusätzlich eine Therapie mit Ezetimib 10 mg begonnen wurde. Eine Ultraschallkontrolle zeigte den Stent gut perfundiert, in der transcraniellen Duplexsonographie die vorbekannte Strömungsbeschleunigung in der Arteria basilaris, einer leicht bis mittelgradigen Stenose entsprechend. Der Blutdruck lag bei den zweimal täglichen Selbstmessungen im Zielbereich (125/80 mmHg). Eine Raucherentwöhnung führte zu einer deutlichen Reduktion des Zigarettenkonsums, der Diabetes war gut eingestellt.

VERLAUF UNTER ALIROCUMAB 75 mg

In einer Kontrolle nach sechs Monaten lag der LDL-C bei 112 mg/dl, im Ultraschall zeigte sich eine Zunahme der Strömungsbeschleunigung in der Arteria basilaris, bei sonst guter Einstellung von Blutdruck und Diabetes. Die Therapie zu diesem Zeitpunkt bestand aus einem oralen Antidiabetikum (Metformin 1.000 mg/Tag) und Antihypertensiva (Amlodipin

Angiographie vor (2A) und nach (2B) Thrombektomie sowie nach Carotis-Stent (2C)



10mg/Tag; Lisinopril 20mg/Tag; Lisinopril/Hydrochlorothiazid 20mg/12,5mg/Tag; Carvedilol 25mg/Tag). Den Zigarettenkonsum hat die Patientin mittlerweile eingestellt. Bei Zunahme der Makroangiopathie und LDL-C außerhalb des empfohlenen Zielbereiches wurde eine Therapie mit Alirocumab 75mg s.c. alle zwei Wochen begonnen. Schon in der

Anschlusskontrolle nach ca. einem Monat zeigte sich (bei unauff. Leber- und Nierenwerten) nunmehr ein LDL-C von 45mg/dl, das Dosisintervall wurde belassen (**Tab.**). In der letzten Ultraschallkontrolle zeigte sich der Stent weiterhin tadellos perfundiert, die Strömungsbeschleunigung in der Arteria basilaris blieb stabil.

Lipidparameter vor und unter Alirocumab 75 mg

| | Gesamtcholesterin (mg/dl) | HDL-C (mg/dl) | LDL-C (mg/dl) |
|--|---------------------------|---------------|---------------|
| Unter Atorvastatin 80mg | 186 | 40 | 125 |
| Unter Atorvastatin 80mg und Ezetimib 10mg | 170 | 42 | 112 |
| Unter Alirocumab 75mg, Atorvastatin 80mg und Ezetimib 10mg | 111 | 51 | 45 |

Referenzen: (1) Österreichische Schlaganfall Gesellschaft, Positionspapier – Update Dyslipidämien 2019: <https://www.ogsf.at/wp-content/uploads/2016/11/neuro-SUP-2-PosPa-OeGSF-2019.pdf> (Zugriff 23.05.2019) (2) Wascher C, Paulweber B, Toplak H et al., Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus (Update 2019), Wien Klin Wochenschr 2019; 131(1)Suppl:136–8 (3) Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al., Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38(32):2459–72 (4) Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al., Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390(10106):1962–71 (5) Turgeon RD, Tsuyuki RT, Gyenes GT, Pearson GJ, Cardiovascular efficacy and safety of PCSK9 inhibitors: Systematic review and meta-analysis including the ODYSSEY OUTCOMES trial. Can J Cardiol 2018; 34(12):1600–5 (6) Zhang J, Liu Q, Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. Protein Cell 2015; 6(4):254–64 (7) Giugliano

RP, Mach F, Zavitz K et al., Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med 2017; 377(7):633–43 (8) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al., Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22):2097–107 (9) Fachinformation Praluent®, Stand 03/2019



Zentren für Erstverordnung von PCSK9-Hemmer

Zentren für Erstverordnung von PCSK9-Hemmer und Erstattungs-kriterien finden Sie auf www.erstattungskodex.at

ÖGSF-POSITIONSPAPIER (2019) (1)

| Risikofaktoren für extremes vaskuläres Risiko und Lipidzielwerte | | | Behandlungsziele | | |
|--|-----------------|--|------------------|--------------------|--------------|
| | Risikokategorie | Risikofaktoren | LDLC (mg/dl) | Nicht-HDLC (mg/dl) | apoB (mg/dl) |
| Extremes Risiko | AACE | <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreitende ASCVD nach Erreichen eines LDLC <70 mg/dl • Etablierte klinische kardiovaskuläre Erkrankung bei Patienten mit DM, CKD Grad 3–4 oder HeFH • Prämatüre ASCVD (Männer <55a, Frauen <65a) | <55 | <80 | <70 |
| | | <p>Rezente Metaanalysen belegen, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins weit unter übliche Grenzwerte zu einem zusätzlichen Nutzen bei gutem Sicherheitsprofil beiträgt („the lower, the better“). Entsprechend können im Einzelfall bei Höchst-risikopatientInnen LDL-Cholesterinwerte unter den üblichen LDL-Zielwerten angestrebt werden. (1)</p> | | | |

Abkürzungen: AACE= American Association of Clinical Endocrinologists; ASCVD= atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; CKD= chronische Nierenerkrankung; DM= Diabetes mellitus; HeFH= heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

ÖDG-GUIDELINES (2019) (2)

| Lipidzielwerte bei hohem bis extremem Gefäßrisiko bei Diabetes mellitus | | | |
|---|-----------------------|----------------------|---|
| Sehr hohes bzw. extrem hohes Risiko | LDL-Cholesterin | <70 mg/dl | |
| | | Bzw. >50 % Reduktion | bei Ausgangs-LDLC 70–135 mg/dl |
| | Nicht-HDL-Cholesterin | <55 mg/dl | bei klinisch manifester atherosklerotischer Gefäßerkrankung |
| | | <85 mg/dl | bei klinisch manifester atherosklerotischer Gefäßerkrankung |

EXPERTENKOMMENTAR

Diese junge Patientin erlitt bereits einen akuten Schlaganfall mit Verschluss (M1/M2) und hochgradiger Stenose in der Bildgebung. Hinzu kommen weitere Risiko-modifizierende Faktoren, wie die arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nikotinabusus. Ein LDL-Cholesterin Zielwert von <55 mg/dl sollte nach aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften (2019) angestrebt werden (1,2). Unter Berücksichtigung des individuellen, kardiovaskulären Gesamtrisikos und den rezent publizierten Studienergebnissen zur weiteren LDL-Cholesterinreduktion, muss man davon ausgehen, dass diese Patientin von einer Intensivierung der Lipid-Therapie besonders profitiert.

Die Sicherheit und Überlegenheit von niedrigen LDL-Cholesterinwerten, alleine oder auch in Zusammenhang mit einer PCSK9-Hemmer-Therapie, konnte in mehreren prospektiv randomisierten klinischen Studien, Meta-Analysen und genetischen Analysen gezeigt werden (3–5). Mit Auswirkungen auf die Neurokognition war physiologisch nicht zu rechnen, da die Blut-Hirn-Schranke einen Einfluss von LDL-Cholesterin-Partikeln aus dem Blutplasma auf den Cholesterin-haushalt im Gehirn prinzipiell verhindert und das Gehirn autark Cholesterin synthetisiert (6). Dennoch wurde diese Fragestellung in einer randomisierten, klinischen Prüfung mit einem PCSK9-Hemmer behandelt und auch hier zeigte sich wie erwartet kein Einfluss auf die Neurokognition (7).

Betrachtet man die nun vollpublizierte CV-Endpunkt-Studie ODYSSEY OUTCOMES mit dem vollhumanen PCSK9-Antikörper Alirocumab, so konnte nicht nur eine signifikante Reduktion im primären Endpunkt (4-Punkt-MACE*) gezeigt werden (8), sondern es wurde deutlich, dass vor allem auch tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle reduziert werden konnten. Die relative Risikoreduktion betrug 27% (HR 0,73; 95%-KI 0,57–0,93). Dieser positive Effekt konnte bereits über einen relativ kurzen Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren gezeigt werden. Darüber hinaus konnte in dieser Studie eine reduzierte Gesamtmortalität** im Alirocumab-Arm beobachtet werden (9).

*Tod durch koronare Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht-tödlicher ischämischer Insult oder instabile Angina pectoris, welche einer Hospitalisierung bedarf.
 ** HR 0,85; 95%-KI 0,73; 0,98; p=0,026; nominal signifikant

Zum Schutz personenbezogener Daten wurden die in dieser Publikation dargestellten Patientendaten sowie die damit verbundenen Informationen anonymisiert. SAAT.ALI.19.05.0341 – 06/19

IMPRESSUM: Patient cases ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Mag. Doris Hummel, PhD. Coverfoto: Shutterstock. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma sanofi-aventis GmbH ermöglicht.