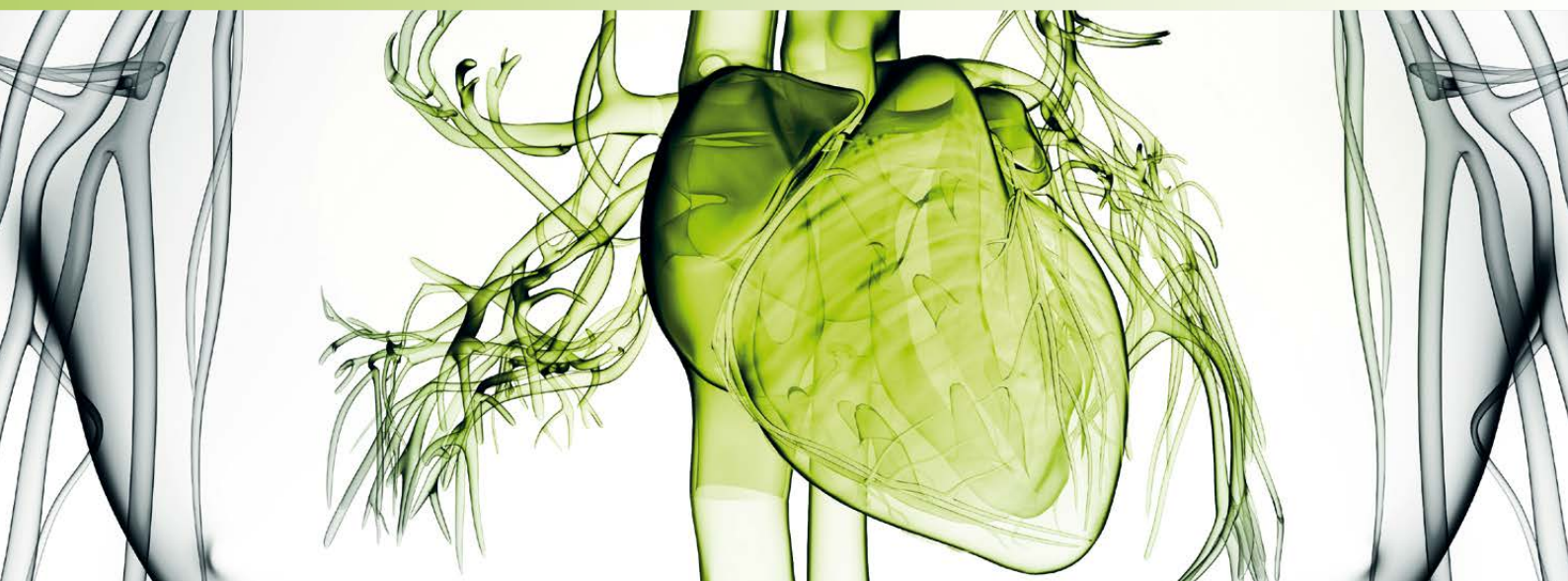


PATIENT CASES



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

**Fall 11: KHK-Patientin mit hochgradiger cerebraler Stenose
und partieller Unverträglichkeit oraler Lipidtherapien**



Autor der Kasuistik:

OA Dr. Christopher Wolf

1. Medizinische Abteilung,
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, 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)

KHK-Patientin mit hochgradiger cerebraler Stenose und partieller Unverträglichkeit oraler Lipidtherapien



PATIENT CASE

Eine Anfang 70-jährige Patientin wird vor acht Jahren an der kardiologischen Abteilung im Rahmen einer präoperativen Abklärung vor Hüftgelenksersatz vorstellig. Im Rahmen der Untersuchungen wird eine Dreifäß-koronare Herzkrankheit (KHK) mit wirksamen Stenosen der proximalen und mittleren LAD, sowie einer Bifurkationsstenose des RIVP und Ramus lateralis der distalen RCA diagnostiziert. Aufgrund einer angeborenen schweren Sinistroskoliose im thorakolumbalen Übergang wird von einer aortokoronaren Bypass-Operation abgeraten und die Patientin interventionell mit insgesamt sieben Stents versorgt. Das Lipidprofil zeigt unter einer Statin-Therapie mit 5 mg Rosuvastatin einen LDL-C-Wert von 97 mg/dl, andere Statine und eine höhere Dosierung werden bei Vorliegen von Myopathien nicht vertragen. Sechs Jahre später wird eine Stenose der ACI links von >90% festgestellt. Der Patientin wird zu einem chirurgischen Eingriff geraten, dieser jedoch aufgrund der ausgeprägten Skoliose und den damit verbundenen Risiken der Anästhesie nicht durchgeführt. Nachdem die Patientin Ezetimib nicht verträgt wird die Indikation für die Erweiterung der cholesterinsenkenenden Therapie auf einen PCSK9-Hemmer gestellt und die Patientin auf Alirocumab 150 mg alle zwei Wochen s. c. eingestellt. Unter dieser Therapie findet eine Regression der ACI-Stenose statt und zum jetzigen Zeitpunkt beträgt diese nur noch 50 bis 60%. Somit besteht auch keine OP-Indikation und die Patientin ist weiterhin beschwerdefrei.

DIE PATIENTIN

Seit circa zehn Jahren befindet sich die Patientin in orthopädischer Behandlung bei zunehmenden Hüftschmerzen und Z. n. beidseitigem Mammakarzinom mit Bestrahlung und Chemotherapie. Um eine Metastasierung oder ein Knochenkarzinom auszuschließen, wird eine Knochenszintigraphie durchgeführt, das Ergebnis ist unauffällig. Da im weiteren Verlauf die Schmerzen trotz verschiedener Medikamentenregime die Lebensqualität der Patientin zunehmend einschränken, wird die Indikation zum Hüftgelenksersatz gestellt.

Im Rahmen der präoperativen Untersuchungen wird vor acht Jahren eine Dreifäß-KHK diagnostiziert und die Indikation zur präoperativen, aortokoronaren Bypass-OP gestellt. Aufgrund der angeborenen schweren Skoliose wird mit dem Anästhesisten die Möglichkeit der interventionellen Therapie mit Stents diskutiert. Nach längeren Beratungen wird die Patientin zum Herzkatheter angemeldet und zweizeitig mit sieben Stents versorgt.

STATUS BEI AUFNAHME AUF DIE KARDIOLOGISCHE STATION

Es handelt sich um eine Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Der Blutdruck beträgt zu dem Zeitpunkt 150/80 mmHg, Caput und Collum sind unauffällig. Die Herztöne sind rein und rhythmisch. Die Lunge zeigt keine Rasselgeräusche oder sonoren Klopfeschall, die Lungenbasen sind atemverschieblich. Das Abdomen ist unauffällig, es zeigt sich kein Druckschmerz und keine Resistenzen, Darmgeräusche sind vorhanden. Leber und Milz sind nicht palpabel, die Nierenlager sind frei. Die peripheren Pulse an den Extremitäten sind allseits gut tastbar, es zeigt sich die

bekannte schwere Sinistroskoliose der Wirbelsäule im thorakolumbalen Übergang.

Im EKG zeigt sich ein Sinusrhythmus, die Herzfrequenz beträgt 79 Schläge pro Minute. LT- und ST-Strecke sowie T-Welle sind unauffällig.

Bei der Patientin sind keine Allergien bekannt.

ANAMNESE

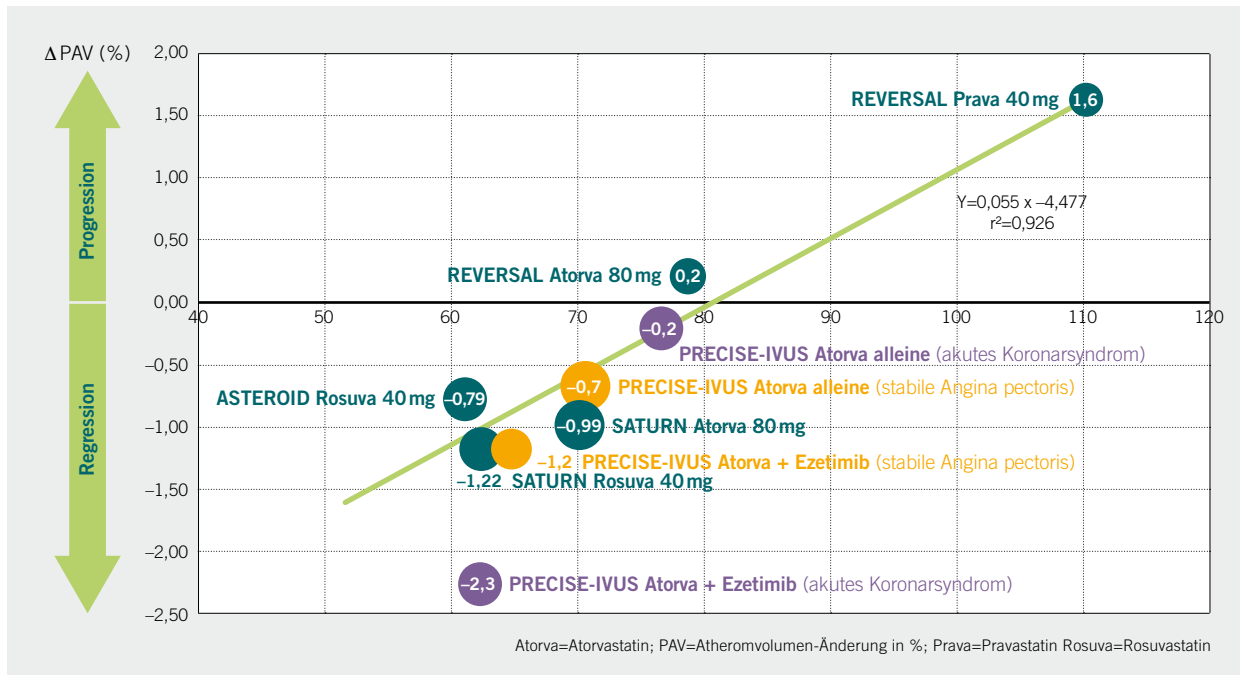
Neben dem Z. n. beidseitigen Mammakarzinom und der Skoliose ist in der Krankengeschichte der Patientin arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Hiatushernie bekannt.

Die Patientin ist Nichtraucherin, in der Familienanamnese sind ihr keine KHK, cAVK oder pAVK bekannt.

VERLAUF

Es werden drei Stents in die distale RCA und die Bifurkation von RIVP und Ramus lateralis gesetzt und wenige Tage später weitere vier Stents in die proximale und mittlere LAD. Das Lipidprofil zeigt unter einer Statin-Therapie mit 5 mg Rosuvastatin ein Gesamtcholesterin von 188 mg/dl, Triglyceride von 118 mg/dl, HDL-C von 68 mg/dl und LDL-C von 97 mg/dl (Zielwert: unter 70 mg/dl), andere Statine und eine höhere Dosierung werden bei Vorliegen von Myopathien nicht vertragen. Postinterventionell wird mit einer dualen Antiplättchentherapie (ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg) begonnen, die Patientin erholt sich sehr gut. Laborchemisch zeigt sich keine signifikante Herzenzymauslenkung oder Zeichen einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie. Im weiteren Verlauf bleiben die regelmäßigen Kontrollen in der Ordination alle sechs Monate bei konstanten LDL-Werten knapp unter 100 mg/dl und HDL-Werten um 60 mg/dl grob unauffällig.

Abb.: Verhältnis der Reduktion des LDL-C-Werts und der medianen Atheromvolumen-Änderung in verschiedenen Studien (%): Rückgang der Atherosklerose ab einem Wert unter 70 mg/dl (3)



WEITERER VERLAUF

Im Rahmen der regelmäßigen Rehabilitationsaufenthalte findet sich eine ACI-Stenose links mit einem Stenosegrad von über 90%. Ein chirurgischer Eingriff wird von der neurologischen Abteilung dringend empfohlen. 80% aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie verursacht. Der vordere Hirnkreislauf und das Stromgebiet der A. carotis sind dabei am häufigsten betroffen. Ca. 20% aller ischämischen Schlaganfälle werden durch Stenosen oder Verschlüsse der extracraniellen hirnversorgenden Gefäße verursacht, sehr häufig auf dem Boden einer Läsion der extracraniellen A. carotis interna. Aufgrund der schwierigen anatomischen Verhältnisse wird im Gespräch mit der Anästhesie und der Patientin zunächst die Möglichkeit der aggressiven Lipidtherapie eruiert. Da die Patientin eine Ezetimib-Therapie wegen starker Übelkeit und einem Gewichtsverlust von 2–3kg innerhalb von acht Tagen nicht verträgt, wird die Indikation für die Erweiterung der cholesterinsenkenden Therapie um einen PCSK9-Inhibitor gestellt.

Es wird mit einer Alirocumab-Therapie 150mg s. c. alle zwei Wochen begonnen. Verlaufskontrollen zeigen eine Reduktion des LDL-C-Werts auf circa 40mg/dl bei einem HDL-C-Wert von circa 60mg/dl und Triglycerid-Wert von circa 80mg/dl (Tab.). Entsprechend den Ergebnissen der ASTEROID- und SATURN-Studien (1–3) (Abb.) zeigt sich unter dieser Therapie eine Regression der ACI-Stenose nach mittlerweile 30-monatiger Therapie auf aktuell 50–60%. Die Patientin ist weiter beschwerdefrei und es besteht keine OP-Indikation zur Therapie der ACI-Stenose mehr.



Zentren für Erstverordnung von PCSK9-Hemmer

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

Lipidparameter vor und unter Therapie mit Alirocumab 150 mg

	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
Unter 5 mg Rosuvastatin	68	97	118
Unter Alirocumab 150mg	60	40	80

EXPERTENKOMMENTAR

Die vorgestellte Patientin wies eine fortgeschrittene koronare Herzkrankheit (KHK) mit wirksamen Stenosen auf, hinzu kam trotz Therapie mit einem hochpotenten Statin eine signifikante, hochgradige cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK). Der individuelle LDL-Cholesterin-Zielwert nach den aktuell gültigen Leitlinien von <70 mg/dl (4, 5) konnte auch nicht mit einer oralen Kombinationstherapie mit Rosuvastatin und Ezetimib erreicht werden, nachdem die Patientin den Cholesterin-Resorptions-Hemmer und höhere Statin-Dosierungen nicht vertragen hat.

Die Therapieinitiierung mit dem vollhumanen PCSK9-Antikörper Alirocumab bewirkte die erwartete, rasche Reduktion des LDL-Cholesterins um etwa 60 %, wodurch ein LDL-C-Wert von circa 40 mg/dl erreicht werden konnte. Mit diesem Ergebnis erfüllt die Patientin sogar die amerikanischen, endokrinologischen Leitlinien, welche einen Zielwert von <55 mg/dl bei extreme-risk empfehlen würden (6). Die Senkung des LDL-Cholesterins entspricht auch den Resultaten der rezent publizierten kardiovaskulären Endpunktstudie ODYSSEY OUTCOMES mit Alirocumab (7). Neben der signifikanten CV-Risikoreduktion durch Alirocumab konnte auch erstmalig eine Reduktion der Gesamtmortalität* in der

Klasse der PCSK9-Hemmer beobachtet werden* (8) und dies bereits nach einer relativ kurzen Beobachtungszeit von 2,8 Jahren im Median.

Interessant ist bei diesem Fall auch die beobachtete Regression des Stenosegrades in den Gefäßen, die sich mit einem Rückgang um fast die Hälfte dokumentieren lässt. Auch dieser Effekt einer Atheromvolumen-Reduktion durch intensive LDL-C-Reduktion wurde in mehreren prospektiven randomisierten Studien mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) untersucht. Neben etlichen Studien mit Statinen wurden diese positiven Studienergebnisse auch mit Ezetimib und PCSK9-Hemmer gezeigt. Eine Meta-Analyse dieser IVUS-Studien zeigte eine Plaque-Regression ab einem erreichten LDL-Cholesterin-Wert von unter 70 mg/dl (3, 9, 10). Das Ausmaß der beobachteten Stenose-Regression in diesem Fallbeispiel übertrifft die im Mittel zu erwartenden Ergebnisse nach einer Behandlungsdauer von etwa 3 Jahren, und spiegelt dabei wahrscheinlich ein besonders gutes individuelles Ansprechen wider.

*HR 0,85; 95%-KI 0,73; 0,98; p=0,026; nominal signifikant

Referenzen: (1) Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ et al., Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 2008; 117(19):2458–66 (2) Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al., Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(22):2078–87 (3) Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al., Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(5):495–507 (4) Catapano AL, Graham I, De Backer G et al., 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37:2999–3058 (5) Toplak H, Ludvik B, Lechleitner M et al., Austrian lipid consensus on the management of metabolic lipid disorders to prevent vascular complications. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128(Suppl. 2):216–28 (6) Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al., American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017; 23(4):479–97 (7) 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 (8) Praluent® Fachinformation, Stand 03/2019 (9) Raber L, Taniwaki M, Zaugg S et al., Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2015; 36(8):490–500 (10) Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al., Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(22):2373–84

Zum Schutz personenbezogener Daten wurden die in dieser Publikation dargestellten Patientendaten sowie die damit verbundenen Informationen anonymisiert.

SAAT.ALI.19.05.0301 – 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.