

Zu hohes Cholesterin

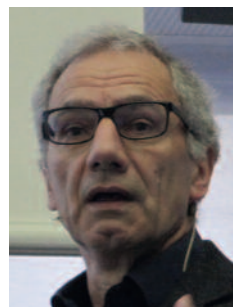
Nach familiärer Belastung fragen

Bei der familiären Hypercholesterinämie ist es besonders wichtig, die Patienten frühzeitig zu diagnostizieren. Denn ihr Risiko, frühzeitig eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln, ist besonders hoch. Ein Update über Abklärung und Therapie gab es am 16. Zürcher Review-Kurs in klinischer Kardiologie in Zürich.

Bei der Abklärung der Hypercholesterinämie sollte die Frage nach der Familienanamnese gestellt werden. Die heterozygote Form der familiären Hypercholesterinämie (FH) ist mit einer Prävalenz von 1:200 bis 1:500 zwar nicht sehr häufig, für die Betroffenen aber mit einem erhöhten Risiko für eine frühe Entwicklung einer koronaren Herzkrankung oder Atherosklerose verbunden (1). Die Ursache liegt zu 70 bis 80 Prozent in einer Mutation im Gen des LDL-Rezeptors, seltener auch in Mutationen im Gen des Apo-B-Proteins (5%) oder des PCSK9-Proteins (1%). Nach dem Konzept der kumulativen lebenslangen LDL-Cholesterin-Last, wonach sich bei Erreichen von kumulativ 155 mmol erste Symptome einer koronaren Herzkrankheit (KHK) entwickeln, ist dies bei einem Mann ohne FH im Alter von 55 Jahren der Fall, während ein Mann mit heterozygoter FH diesen Wert bereits mit 35 Jahren erreicht, mit homozygoter FH sogar schon in der Kindheit mit 12½ Jahren. Mit einer aggressiven und lipidsenkenden Therapie kann diese Schwelle, abhängig vom Behandlungsbeginn, verschoben werden.

Ein Verdacht auf eine FH besteht bei positiver Familienanamnese, bei einem Totalcholesterin von > 8 mmol/l bei Erwachsenen respektive > 6 mmol/l bei Kindern. Bei einem ko-

ronaren Ereignis bei Personen unter 55 Jahren oder vorzeitigem Tod eines Familienmitglieds sollte man ebenfalls hellhörig werden, wie auch bei Sehnenxanthomen oder einem Arcus senilis bei Personen < 45 Jahre (Tabelle) (2). Die AGLA (Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose) unterhält auf ihrer Homepage (siehe QR-Link) einen FH-Rechner zur Berechnung des DCLN-Scores, mit dem die Kriterien einfach ausgefüllt und berechnet werden können. «Das sollten Sie auch tun, denn die familiäre Hypercholesterinämie ist immer



Prof. Stephan Krähenbühl
(Foto vh)

noch unterdiagnostiziert», betonte Prof. Stephan Krähenbühl, Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel. Genetische Tests sind gemäss Krähenbühl nicht immer schlüssig, denn es gibt auch klinische Diagnosen ohne Mutationen auf den dafür bekannten Genen. Wird im Rahmen der familiären Abklärung ein Gentest durchgeführt, können auch Mutationen ohne vorhandene Klinik gefunden werden. Diese Patienten sollten bezüglich LDL-Cholesterin überwacht und bei erhöhtem LDL-Cholesterin unverzüglich behandelt werden.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist in der Schweiz unterdiagnostiziert.
- ▶ Nach Auffinden eines FH-Index-Falles müssen die nächsten Angehörigen gezielt untersucht werden.
- ▶ PCSK9-Hemmer sind indiziert bei Patienten mit FH oder mit hohen kardiovaskulären Risiken, bei denen das LDL-Cholesterin mit anderen Massnahmen nicht genügend gesenkt werden kann.
- ▶ PCSK-9 Inhibitoren senken das LDL-Cholesterin sicher und hocheffizient.
- ▶ In der Sekundärprävention werden PCSK-9-Inhibitoren bei Patienten eingesetzt, bei denen unter maximal tolerierter Statintherapie die Zielwerte nicht erreicht werden.

Therapie der FH

Aus ethischen Gründen existieren keine Doppelblindstudien mit harten Outcomedaten. Die Therapieempfehlungen basieren im Wesentlichen auf Registerstudien, Expertenmeinungen und Studien mit Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Mit jeder Senkung um 1 mmol/l geht eine 22-prozentige Reduktion der kardiovaskulären und eine 12-prozentige Reduktion der Gesamtmortalität einher. Gemäss ESC/EAS-Guidelines betragen die LDL-Cholesterin-Zielwerte bei FH < 3,5 mmol/l bei Kindern, < 2,5 mmol/l bei Erwachsenen und < 1,8 mmol/l bei Erwachsenen mit KHK oder Diabetes mellitus (1, 3, 4). Infrage kommen dabei Statine, Ezetimib, Anionenaustauscher, PCSK9-Hemmer und die Lipoproteinapherese.

Primär sollten stark wirksame Statine wie Rosuvastatin 40 mg oder Atorvastatin 80 mg bei Erwachsenen (Rosuvastatin bei

Tabelle

**FH-Diagnosekriterien
gemäss Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)**

Kriterium	Punkte
Familienanamnese Maximum: 2 Punkte	
Verwandter 1. Grades mit vorzeitiger KHK (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre)	1
Verwandter 1. Grades mit LDL-C > 95. Perzentile (nach Alter/Geschlecht)	1
Verwandter 1. Grades mit tendinösem Xanthom und/oder Arcus corneae	2
Kind < 18 Jahre mit LDL > 95. Perzentile (nach Alter/Geschlecht)	2
Klinische Anamnese Maximum: 2 Punkte	
Patient mit vorzeitiger KHK (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre)	1
Patient mit vorzeitiger CAVK/PAVK (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre)	1
Körperlicher Untersuchungsbefund Maximum: 6 Punkte	
Patient mit tendinösem Xanthom	6
Patient mit Arcus corneae < 45 Jahre	4
LDL-Cholesterin Maximum: 8 Punkte	
> 8,5 mmol/l	8
6,5–8,4 mmol/l	5
5,0–6,4 mmol/l	3
4,0–4,9 mmol/l	1
Molekulargenetische Untersuchung Maximum: 8 Punkte	
Krankheitsverursachende Mutation in LDL-R, ApoB, PCSK9	8
FH-Score Auswertung	
9–26	definitive FH
6–8	wahrscheinliche FH
3–5	mögliche FH
0–2	unwahrscheinliche FH



AGLA-FH-Rechner
<https://www.agla.ch/berechnungshilfen/agla-fhrechner-dlcn-score>



ESC/EAS Guidelines Dyslipidämie-Management (englisch)
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>



ESC/EAS Pocket-Leitlinien Dyslipidämien (deutsch)
http://leitlinien.dgk.org/files/Dyslipo_Netzseite_DGK_neu.pdf

Kindern ab 10 Jahren) in der höchsttolerierten Dosis eingesetzt werden (1). Denn die meisten Patienten müssen ihre Werte um mindestens 50 Prozent senken. Oft gelingt das aber nicht, und eine Kombination mit Ezetimib wird notwendig (3). Dieses ist gemäss Krähenbühl gut verträglich und auch bei Kindern über 10 Jahre einsetzbar. Mit dieser Kombinationstherapie kann das LDL-Cholesterin um bis zu 60 bis 70 Prozent gesenkt werden (5). Wenn der Zielwert damit nicht erreicht werden kann oder bei Statinunverträglichkeit können PCSK9-Hemmer verabreicht werden (3). Der PCSK9-Hemmer Evolocumab bewirkte in einer plazebokontrollierten Studie bei 49 Patienten nach 12 Wochen eine signifikante LDL-Cholesterin-Senkung gegenüber der Plazebogruppe um etwa 30 Prozent (6).

Patienten mit FH sollten so früh wie möglich aggressiv behandelt werden, ebenso wie auch ihre anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Patienten sollten überdies zu regelmässiger Bewegung und zu gesunder Ernährung angehalten werden, fügt Krähenbühl hinzu.

PCSK9-Hemmer nicht nur bei FH

Die LDL-Cholesterin-Senkung kann auf verschiedene Arten erfolgen: Mit Statinen wird die Produktion durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase gedrosselt, durch Ezetimib wird die Cholesterinabsorption reduziert, und durch PCSK9-Hemmer wird durch Inhibition des PCSK9-Proteins der Abbau erhöht.



Prof. Franz Eberli (Foto vh)

«Ein Einsatz mit PCSK9-Hemmern ist wirklich sicher, auch wenn sie das LDL-Cholesterin sehr tief absenken», erklärt Prof. Franz Eberli, Chefarzt Kardiologie, Stadtspital Triemli.

In der FOURIER-Studie mit Evolocumab hatten die Teilnehmer einer vordefinierten Subgruppenanalyse zufolge gleich wenige Nebenwirkungen, egal wie tief das LDL-Cholesterin unter der Therapie sank (7). Auch in der ODYSSEY-Studie mit Alirocumab kam es zu keiner Zunahme der Nebenwirkungen gegenüber Plazebo, auch nicht bei den tiefsten Werten (8). Des Weiteren ergaben sich gemäss Eberli keine Hinweise auf muskuläre oder neurokognitive Störungen. Antikörperbildung seien bei beiden PCSK9-Hemmern selten, allergische Reaktionen könnten vereinzelt auftreten. Im Vergleich zu Ezetimib träten häufiger Nasopharyngitiden, Arthralgien und Gliederschmerzen auf.

Klinischer Nutzen von PCSK9-Hemmern in der Sekundärprävention

Mit beiden PCSK9-Hemmern wurden Endpunktstudien durchgeführt. An der FOURIER-Studie mit Evolocumab (9) nahmen 27 564 stabile Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung teil. Unter Evolocumab wurde der kombinierte primäre Endpunkt tödliche oder nicht tödliche kardiovaskuläre Events gegenüber Plazebo signifikant gesenkt. Tödliche kardiovaskuläre Events allein waren in der PCSK9-Hemmer-Gruppe jedoch nicht signifikant um 5 Prozent höher, das Gleiche galt für die Gesamtmortalität (4%). In der

ODYSSEY OUTCOME-Studie mit Alirocumab, die gemäss Eberli am diesjährigen Kongress des American College of Cardiology präsentiert wurde (10, 11), aber noch nicht publiziert ist, erhielten die Patienten nach akutem Koronarsyndrom Alirocumab oder Plazebo. Das Ziel war es, den LDL-Cholesterin-Zielwert zwischen 1,29 und 0,39 mmol/l einzustellen. Sank das LDL-Cholesterin unter 0,39 mmol/l, wurde Alirocumab ausgesetzt. Der primäre Endpunkt, eine Kombination aus Tod infolge KHK, Myokardinfarkt, ischämischem Hirnschlag und instabiler Angina pectoris, wurde unter Alirocumab signifikant gesenkt. Für die KHK-Mortalität allein zeigte sich jedoch keine Reduktion.

Den klinischen Nutzen fasste Eberli folgendermassen zusammen: Neben einer Senkung des LDL-Cholesterins um 60 Prozent reduzieren beide PCSK9-Hemmer kardiovaskuläre Ereignisse um 2 Prozent (FOURIER: Evolocumab) respektive 1,6 Prozent (ODYSSEY: Alirocumab), und beide senken die Herzinfarkttrate um 1,9 beziehungsweise 1,0 Prozent. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Familiäre Hypercholesterinämie: frühe Identifikation – wie und wieso?» und «PCSK9-Hemmer und tiefes Cholesterin: Sicherheit und Benefit». 16. Zürcher Review-Kurs in klinischer Kardiologie, 12. April 2018 in Zürich Oerlikon.

Referenzen:

1. Nordestgaard BG 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: 3478–3490.
2. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia – Report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf
3. Catapano AL et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.
4. Piepoli MF et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 23: NP1–96.
5. Cannon CP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
6. Raal FJ et al.: Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–350.
7. Giugliano RP et al.: Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a pre-specified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–1971.
8. Robinson JG et al.: Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *JACC* 2017; 69: 471–482.
9. Sabatine MS et al.: Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016; 173: 94–101.
10. Schwartz GG et al.: The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results. Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome. Präsentiert am ACC 2018, 10. März 2018, Orlando. <http://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=90e30055844c402ba16d54fb05e45136>
11. ClinicaTrials.gov: NCT01663402

HIV-Selbsttests nun auch in der Schweiz erhältlich

HIV-Tests zur Eigenanwendung, sogenannte HIV-Selbsttests, dürfen ab dem 19. Juni 2018 in der Schweiz verkauft werden. Im Interesse der öffentlichen Gesundheit und auf Empfehlung der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) hat die Heilmittelbehörde Swissmedic die Abgabe solcher HIV-Selbsttests bewilligt. Es wird empfohlen, die Tests bei Abgabestellen wie Apotheken oder Drogerien zu beziehen, wo das Risiko für den Kauf einer Fälschung minim ist.

In der Schweiz durften HIV-Tests bisher nur in einem professionellen Umfeld, beispielsweise von einem Arzt oder in einem Spital, durchgeführt werden. Das BAG und die EKSG erwarten, dass der einfachere Zugang zu HIV-Tests mehr Menschen dazu bewegen wird, eine allfällige HIV-Infektion abzuklären. Man schätzt, dass in der Schweiz rund ein Fünftel aller Betroffenen nichts von seiner HIV-Infektion weiss.

Swissmedic bewilligt die Abgabe von HIV-Tests zur Eigenanwendung, sofern sie die gesetzlichen Vorgaben erfüllen. Konform sind HIV-Tests, die eine CE-Kennzeichnung auf der Packung und auf der Gebrauchsanweisung enthalten. Zudem muss vermerkt sein, dass der Test zur Eigenanwendung vorgesehen beziehungsweise geeignet ist. Zu jedem Selbsttest sind entsprechende Begleitinformationen abzugeben. Darin muss unter anderem erklärt werden, dass ein positives Testergebnis auf eine wahrscheinliche Ansteckung mit HIV hinweist. Betroffene werden angewiesen, so rasch wie möglich ärztlichen Rat zu suchen und das Ergebnis aus dem Selbsttest mit einem Labortest überprüfen zu lassen. red ▲

Pressemitteilung Swissmedic vom 18. Juni 2018