

Oft unterschätzte Probleme in der Lipidologie

Verspätung in der Diagnose und Tachyphylaxie in der Therapie

André R. Miserez

Universitätsspital, Bruderholz

Summary

Frequently underestimated problems in lipidology: late diagnosis and tachyphylaxis in treatment

- We report the case of a 44-year-old patient with severe hypercholesterolaemia, referred to our outpatient clinic. On the basis of the clinical findings we performed a molecular genetic analysis which confirmed the suggested point mutation at amino acid position 3,500 (R3,500Q) in the gene encoding apolipoprotein B-100. The diagnosis of familial defective apolipoprotein B-100 (FDB) was thus molecularly proven. Unfortunately, at the time of diagnosis, a hitherto unknown three-vessel coronary artery disease was already present.
- In addition, this case confronted us with the problem of a potential tachyphylaxis phenomenon when using atorvastatin. Replacing atorvastatin by rosuvastatin resulted in a marked and persistent subsequent reduction of the total and LDL-cholesterol concentrations lasting for 40 months at least.
- The frequent problems of late diagnosis in patients with familial forms of hypercholesterolaemia and an insufficient long-term treatment are discussed.

Fallbericht

Familiär-defektives Apolipoprotein B: klinische und molekulargenetische Diagnose

Ein 44-jähriger Patient wurde uns wegen medikamentös ungenügend gesenkten Cholesterinwerten zugewiesen. Aufgrund unseres klinischen Verdachts auf ein familiär-defektives Apolipoprotein B-100 (FDB), basierend auf

- einer Familienanamnese mit prämaturer (d.h. bei Männern unter 55 und Frauen unter 65 Jahre auftretender) Atherosklerose beim Patienten und/oder bei erstgradigen Verwandten (in unserem Fall: Vater mit prämaturer koronarer Herzkrankheit),
- einer Stammbaumanalyse mit autosomal-dominant vererbter Hypercholesterinämie (in unserem Fall: Vater und zwei Brüder mit Hypercholesterinämie),
- tendinösen Xanthomen (in unserem Fall: sehr diskret),
- einer deutlichen Hypercholesterinämie: unbehandelt im Alter über 40 Jahren Cholesterin über 8 mmol/L bei normalen Triglyzeriden (in unserem Fall: Gesamtcholesterin unbehandelt über 9 mmol/L; LDL-Cholesterin 5 mmol/L),
- normalen oder nur leicht erhöhten Cholesterinwerten in Kindheit und im jungen Erwachsenenalter (in unserem Fall: keine Messungen),

fürten wir eine molekulargenetische Abklärung durch. Diese Analyse bestätigte den Verdacht eines FDB aufgrund der in der Schweiz häufigen Punktmutation an Aminosäureposition 3500 (R3500Q) des Apolipoproteins-B-100. Letzteres sitzt auf den Low Density Lipoprotein-(LDL-)Partikeln vermittelt die Bindung zum LDL-Rezeptor und ermöglicht damit die Aufnahme des LDL-Partikels in die Zelle.


Phänotyp: Dreiasterkrankung trotz fehlender weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die Suche nach Ursachen von sekundären Hyperlipidämien, zum Beispiel aufgrund einer Hypothyreose, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, eines Diabetes mellitus oder einer Homozygotie für einen Apolipoprotein-E2-Genotyp (R158C/R158C) ergab keine Auffälligkeiten. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und/oder pathologische Waist-Hip-Ratio (Body Mass Index bei unserem Patienten 22,4 kg/m²), eine Heterozygotie oder Homozygotie für einen Apolipoprotein E4-Genotyp (C112R), eine erniedrigte Plasmakonzentration des HDL-Cholesterins, eine Hyperhomocysteinämie, eine erhöhte Plasmakonzentration des Lipoprotein(a) oder des ultrasensitiven C-reaktiven Proteins konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Die eingehenden kardiologischen Untersuchungen führten allerdings zur Entdeckung einer erheblichen koronaren Dreiasterkrankung.

Family Tracing

Das in diesem Fall durchgeführte Family Tracing ergab die Diagnose eines FDB beim Sohn und einem der zwei Brüder des Patienten. Bei der Nichte des Patienten und dem zweiten Bruder konnte ein FDB und somit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufgrund dieser Mutation ausgeschlossen werden.

Keine Tachyphylaxie unter Rosuvastatin, auch nach vier Jahren Behandlung

Die Behandlung der Lipidstoffwechselstörung erfolgte zunächst mit Atorvastatin (Sortis®) 40 mg/d; aufgrund des ungenügenden cholesterinsenkenden Effektes wurde eine Steigerung bis auf die Maximaldosis von 80 mg/d Atorvastatin notwendig (Abb. 1 ). Trotzdem stiegen die Gesamt- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen im weiteren Verlauf (Monate 14–24 nach Beginn, Abb. 1) unter dieser Therapie an. Im Rahmen einer Studie

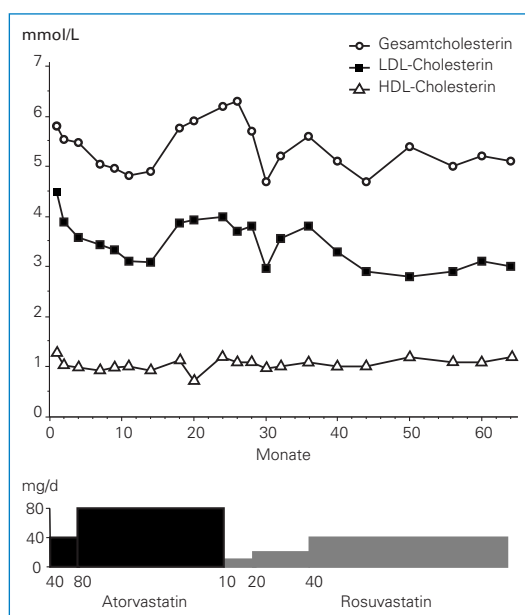


Abbildung 1
Lipidprofil unter den verschiedenen Therapiemodalitäten.

wurde deshalb das in Milligramm-Äquivalent stärker wirksame Rosuvastatin (Crestor®) eingesetzt (Beginn mit 10 mg/d, in diesem Fall Titration bis 40 mg/d, Abb. 1). Es zeigte sich, dass eine jeweils höhere Dosierung von Rosuvastatin zu einer entsprechenden Verbesserung des Lipidprofils (Senkung des LDL-Cholesterins, Erhöhung des HDL-Cholesterins) führte.

Versuche mit weiteren lipidsenkenden Substanzen wie Ezetimibe, Ionenaustauschharzen usw.) scheiterten an Problemen der Verträglichkeit. Nach vier Jahren Behandlung mit Rosuvastatin zeigte sich bei unserem Patienten eine immer noch unverändert gute cholesterinsenkende Wirkung ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Kommentar

Gewisse Lipidstoffwechselstörungen führen – auch ohne durch sehr hohe Cholesterinwerte aufzufallen – zu einem dramatisch erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit. Die Cholesterinbestimmung reflektiert vor allem bei jüngeren FDB-Patienten das Risiko nur ungenügend, so dass bei entsprechendem Verdacht weitere Abklärungen (Stammbaumanalyse, molekulargenetische Abklärungen mit Ausschluss/Nachweis eines FDB) notwendig werden [1, 2]. Da beim FDB das hohe Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit aufgrund der Klinik oft massiv unterschätzt wird, sind die weiteren Abklärungen, vor allem auch für die nächsten Verwandten, wichtig. Diese Abklärungen mit dem Ziel einer Frühdiagnose bei der jüngeren Generation innerhalb einer Familie, das sogenannte «family tracing», wird weltweit in vielen Ländern bereits routinemässig durchgeführt, in der Schweiz bislang aber nur im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten.

Dies obwohl die weltweit höchste Prävalenz für das FDB (1:210) in der Schweiz entdeckt wurde [3]. In den späteren Stadien dieser Lipidstoffwechselstörung steigen die Cholesterinwerte ohne Behandlung in der Regel, wie in unserem Fall, derart stark an, dass die Zielwerte der Primärprävention bei Hochrisikopatienten bzw. die der Sekundärprävention, in der Regel nicht mehr zu erreichen sind. Die weitere Progression von kardiovaskulären Komplikationen ist daher schwer aufzuhalten.

Unter Verwendung von Risiko-Algorithmen, die allerdings nur einen Teil der möglichen Risikofaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Zigarettenrauchen, systolischer Blutdruck) berücksichtigen, wird heute gemäss den Richtlinien der internationalen Fachgesellschaften das globale Risiko, dass sich in den nächsten zehn Jahren eine koronare Herzkrankheit manifestiert, geschätzt [4–6]. Die Therapiebedürftigkeit und die LDL-Cholesterin-Zielwerte werden gemäss diesen Risikokategorien festgelegt: in der Primärprävention, niedriges Risiko (<10% Zehn-Jahres-Risiko, 0–1 RF): LDL-Cholesterin <4,1 mmol/L; intermediäres Risiko (≤20% Zehn-Jahres-Risiko, ≥2 RF): <3,4 mmol/L und hohes Risiko (>20% Zehn-Jahres-Risiko): <2,6 mmol/L; in der Sekundärprävention: LDL-Cholesterin <2,6 mmol/L [4, 6]. Hier ist allerdings anzumerken, dass die von den internationalen Fachgesellschaften definierten Risikokategorien ausschliesslich anhand epidemiologischer Daten berechnet wurden und bei den familiären Störungen differenzierter zu betrachten sind: Ein 45-jähriger Patient mit molekulargenetisch nachgewiesenem FDB, das typischerweise, d.h. in über 50% der Fälle, mit einer Manifestation einer kardiovaskulären Komplikation vor dem 55. Lebensjahr einhergeht [7], hat somit allein schon aufgrund dieser Tatsache ein über 50prozentiges Zehn-Jahres-Risiko und sollte deshalb bereits ab dem 30. Lebensjahr immer in die Hochrisikokategorie eingestuft werden.

Neben der frühzeitigen Diagnose ist, einmal diagnostiziert, auch die konsequente Therapie wichtig. Unter Atorvastatin wurde die Möglichkeit eines Wirkverlustes im Rahmen einer Langzeittherapie, eine Tachyphylaxie, bereits früher diskutiert [8, 9]. Der Beweis einer Tachyphylaxie, die sich erst nach mehreren Jahre manifestiert, ist jedoch sehr schwierig, stellt sich doch auch immer die Frage der Patienten-Compliance. Diese kann vor allem im Rahmen einer Langzeitbehandlung abnehmen. Im direkten Vergleich konnten wir allerdings schon früher, in einer Studie mit über zehn Jahre Beobachtungszeit, zeigen, dass beispielsweise Simvastatin diesem postulierten Tachyphylaxieeffekt nicht unterliegt [8]. Rosuvastatin scheint diesem Effekt, zumindest in unserem Fall, ebenfalls nicht zu unterliegen. Eine Tachyphylaxie unter Atorvastatin ist deshalb in unserem Fall eine mögliche Erklärung für den Wiederanstieg des Cholesterinspiegels nach 14–24 Monaten (Abb. 1).

Bei der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie, die klinisch dem FDB ähnlich ist, erreichten unter kontrollierten Bedingungen unter Atorvastatin 4,5% und unter Rosuvastatin 24% der Patientinnen und Patienten die Zielwerte der Sekundärprävention (LDL-Cholesterin <2,6 mmol/L) [10, 11]. Unser Patient, mit einer LDL-Cholesterinkonzentration von 2,9–3,0 mmol/L unter Behandlung, ist also kein Einzelfall, was die auch unter dem (in Milligramm-Äquivalent) potentesten heute zur Verfügung stehenden Statin, dem Rosuvastatin [10, 11], noch immer verbesserungsfähige Senkung des LDL-Cholesterin betrifft. Oft ist deshalb der Einsatz weiterer Substanzen, wie beispiels-

weise Ezetimibe, Ionenaustauschharze oder Fibrate zusätzlich notwendig.

Beides, die frühzeitige Diagnose und die konsequente, periodisch auf ihre Wirksamkeit überprüfte Therapie, können die kardiovaskulären Komplikationen bei familiären Lipidstoffwechselstörungen verhindern oder zumindest aufschieben. Da das FDB in der Schweiz aber in der Regel erst sehr spät, oft leider erst nach dem ersten Herzinfarkt diagnostiziert wird, sollten diese Patientinnen und Patienten sofort nach Diagnosestellung mit den wirksamsten heute zur Verfügung stehenden Medikamenten konsequent behandelt werden.

Literatur

- 1 Miserez AR, Keller U. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1719–29.
- 2 Miserez AR, Battagay E, Darioli R, Graf C, Riesen WF, Saner B, et al. Genetische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004;7:10–5.
- 3 Miserez, A. R., R. Laager, N. Chiodetti, and U. Keller. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res* 1994;35:574–83.
- 4 International Atherosclerosis Society Steering Committee. Harmonized clinical guidelines on prevention of atherosclerotic vascular disease. Full report, IAS, April 30, 2003; www.athero.org.
- 5 DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Executive summary. *Eur Heart J*. 2003;24:1601–10.
- 6 Riesen WF, Darioli R, Noseda G, Bertel O, Buser P. Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose. *Schweiz. Ärztezeitung*. 2005;86:1355–61.
- 7 Tybjærg-Hansen A, Steffensen R, Meinertz H, Schnohr P, Nordestgaard BG. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1998;338:1577–84.
- 8 Miserez AR, Keller U, Mirsaidi R. Development of tachyphylaxis on statin treatment. *Am J Cardiol* 2001;88:936–37.
- 9 Stein JH, McBride PE. Tachyphylaxis and statin drugs. *Am J Cardiol*. 2001;87:674.
- 10 Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW, STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152–60.
- 11 Brown WV, Bays HE, Hassman DR, Mc Kenney J, Chitra R, Hutchinson H, Miller E, Rosuvastatin Study Group. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J*. 2002;144:1036–43.

Korrespondenz:

Prof. André R. Miserez
Kardiovaskuläre
Risikosprechstunde
Medizinische Universitätsklinik
CH-4101 Bruderholz
andre-r.miserez@unibas.ch