

Aus Sicht des Gutachters

Indikationen zur Lipidapherese

STEFAN MÖHLENKAMP UND RAIMUND ERBEL, ESSEN

■ Dyslipoproteinämie ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Initiierung einer LDL-Cholesterinsenkenden Therapie und die Zielwerte orientieren sich am globalen Risiko: je höher das Risiko, desto niedriger die Schwelle zum Therapiebeginn und umso niedriger die anzustrebenden Zielwerte. Eine effektive und ausreichende LDL-Cholesterinsenkung ist in den meisten Fällen mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) zu erzielen, wobei abhängig von Wirkstoff und Dosis eine Reduktion zwischen 20–55% erwartet werden kann [1].

Bei schwerer Hypercholesterinämie kann jedoch durch Lebensstiländerung und medikamentöse (Kombinations-) Therapie allein oft keine hinreichende Modifikation der Dyslipoproteinämie erzielt werden. Dies ist insbesondere bei einer (seltenen) Statin-Unverträglichkeit der Fall. Für diese Patienten sollte eine Lipidapheresetherapie erwogen werden, mit der eine effektive LDL-Cholesterinsenkung um 50–70% regelhaft gelingt [2]. In einer Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 24.07.2010 [23] sind die Indikationen zur Durchführung von LDL-Apheresen als „ultima ratio“ dargestellt (Tab. 1). Im Vordergrund der Ab-

wägung der Indikationsstellung soll das Gesamtrisikoprofil des Patienten stehen. Die zur Indikationsstellung und im Behandlungsverlauf für jeden Einzelfall zu dokumentierenden Sachverhalte sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Die Indikationsstellung zur LDL-Apherese wird durch eine ergänzende unabhängige kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten geprüft. Auf Basis des Gutachtens und der o.g. Voraussetzungen beurteilen die eigens eingerichteten Beratungskommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen jeden Fall individuell. Anhand von zwei Fällen soll die Indikationsstellung zur Lipidapherese aus gutachterlicher Sicht erörtert werden.

Patient A

Männlich, 50 Jahre. Klinisch aktuell beschwerdefrei. Hinterwandinfarkt vor 3 Jahren mit erneuten Interventionen bei In-Stent-Stenosen im Verlauf.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Familiäre Hypercholesterinämie Typ IIb, ehemaliger Nikotinabusus (bis Myokardinfarkt 30 PJ), Adipositas Grad I (194 cm, 123 kg, BMI 32,7 kg/m²), Arterielle Hypertonie (RR 140/80 mmHg unter The-

rapie), kein klinisch manifester Diabetes mellitus, aber pathologische Glukosetoleranz in 2008 diagnostiziert, metabolisches Syndrom gemäß AHA-Kriterien [3].

Familienanamnese

Mutter mit 3-Gefäß-KHK und Diabetes mellitus.

Familie

Verheiratet, 1 Sohn (18 Jahre). Beim Sohn wurden ebenfalls erhöhte Cholesterinwerte diagnostiziert, derzeit ohne medikamentöse Therapie. Sowohl Ehefrau als auch Sohn sind aktive Raucher.

Beruf

KFZ-Mechaniker mit wechselnd anstrengender körperlicher Tätigkeit.

Medikamentenanamnese

Unter Simvastatin und Fluvastatin schmerzhafte Myopathie mit CK-Erhöhungen auf ca. 800 U/l. Zunächst gute Verträglichkeit von Rosuvastatin mit Senkung des LDL-C auf 154 mg/dl, dann jedoch ebenfalls Myopathie mit erneuten CK-Erhöhungen. Information des BfArM oder der Arzneimittelkommission ist bislang nicht erfolgt. Fibrate, Ionenaustau-

Tabelle 1

Indikationen für LDL-Apheresen gemäß G-BA Richtlinie bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann,
- isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).

Tabelle 2

Für jeden Einzelfall zu dokumentierende Sachverhalte vor und während der Lipidapherese

- Begründung der Indikation bzw. deren Fortdauern,
- relevante Laborparameter und deren Verlauf
- Therapiemaßnahmen unter Angabe insbesondere der eingesetzten Arzneimittel, ihrer Dosierungen und der jeweiligen Behandlungsdauer,
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zu einer Änderung oder einem Absetzen der jeweiligen medikamentösen Therapie geführt haben, belegt durch UAW-Meldung an die Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft oder an das BfArM,
- ggf. Kontraindikationen gegen bestimmte Arzneimittel.

scherharze, Ezitimib und die Kombination aus Nikotinsäure/Laropirant zeigten auch in unterschiedlicher Kombination keine ausreichende Wirksamkeit.

Aktuelle Medikation

ASS, Ramipril, Metoprolol, Omega-3-Fettsäuren (2 g/d), aktuell Nikotinsäure + Laropirant, kein Statin.

Körperliche Aktivität

In den zurückliegenden 4 Monaten kein Sport auf Empfehlung des Hausarztes bei erhöhten CK-Werten unter Statintherapie. Vorher 2–3 Mal pro Woche je ca. 40 min Radfahren und zusätzlich Hantel-Training im Fitness-Studio mit geringer Intensität bzw. niedrigen Gewichten.

Lipidelektrophorese

LDL-C 138 mg/dL, VLDL 48 mg/dL (Norm < 40 mg/dL), Chylomikronen nicht nachweisbar, HDL-C 53 mg/dL, Triglyzeride 276 mg/dL (Norm < 200 mg/dL), Lp(a) 14 mg/dL.

Empfehlungen

Rosuvastatin 10 mg zunächst alle 3 Tage. Alkoholikarenz. Familienberatung bzgl. Nikotinkonsum und Ernährungsverhalten. Steigerung der körperlichen Aktivität und Gewichtsreduktion.

Zusammenfassung

Empfehlung zur Durchführung einer Lipidapherese mit dem Ziel der Senkung des LDL-C und der Triglyzeride.

Patient B

Männlich, 45 Jahre. Myokardinfarkt mit Stentimplantation vor 3 Jahren bei koronarer 1-Gefäßerkrankung (RCX). Kein Schlaganfall, keine pAVK.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Familiäre Hypercholesterinämie Typ IIa, Adipositas Grad II (180 cm, 116 kg, BMI 35,8 kg/m²), Diabetes mellitus Typ II (ED 2000), arterielle Hypertonie (RR 141/81 mmHg unter Therapie).

Familienanamnese

Vater mit 69 Jahren Schlaganfall, Mutter mit 60 Jahren Bypass-OP und tödlicher Myokardinfarkt im vergangenen Jahr, tödlicher Myokardinfarkt der Schwester vor 1 Jahr bei familiärer Hypercholesterinämie.



Patient bei der Lipidapherese.



Beruf

Kraftfahrer mit Arbeitszeiten von 03:00 h–12:00 h. Schläft von 13:00 h–6:00 h und von 22:00 h–02:15 h.

Familie

Verheiratet, 1 Sohn (ebenfalls adipös, Besserung der Hypercholesterinämie nach Gewichtsreduktion).

Medikamentenanamnese

Unter Fluvastatin und Simvastatin schmerzhafte Myopathie und CK-Erhöpfung bis auf 526 U/l. Information des BfArM oder der Arzneimittelkommission ist bislang nicht erfolgt.

Aktuelle Medikation

ASS, Bisoprolol, Enalapril, HCT, Glibenclamid, Metformin, Omega-3-Fettsäuren (2 g/d), Ezetimibe, aktuell kein Statin.

Körperliche Aktivität

Vom Hausarzt wurde empfohlen, derzeit keinen Sport zu treiben. Der Patient ist gemeinsam mit seiner Frau im Sportstudio angemeldet und sie gehen gerne gemeinsam saunieren.

Lipidelektrophorese

Gesamt-C 316 mg/dL, LDL-C 253 mg/dL, VLDL 13 mg/dL (Norm < 40 mg/dL), Chylomikronen nicht nachweisbar, HDL-C 50 mg/dL, Triglyzeride 152 mg/dL (Norm < 200 mg/dL), Lp(a) 23 mg/dL.

Empfehlung

Rosuvastatin 10 mg zunächst alle 3 Tage. Familienberatung bzgl. Ernährungsverhalten. Steigerung der körperlichen Aktivität und Gewichtsreduktion.

Zusammenfassung

Zunächst keine Befürwortung der Lipidapherese. Erst Ausschöpfen der medikamentösen Therapie und Dokumentation einer Lebensstiländerung. Erneute Beurteilung im Verlauf.

Diskussion

Bei beiden Patienten liegt eine frühzeitige klinisch manifeste Atherosklerose bei weiterhin hohem kardiovaskulärem Risiko vor. Der Hauptrisikofaktor für koronare Ereignisse ist die Dyslipoproteinämie [4]. Unter Therapie ist eine relative Risikoreduktion von 25% in 5 Jahren pro 1 mmol/L (ca. 40 mg/dL) LDL-Cholesterinreduktion zu erwarten [5]. Eine LDL-Cholesterinsenkung auf < 70 mg/dL ist indiziert [6, 7]. Aufgrund der klinisch relevanten Statinunverträglichkeit sollte eine Lipidapherese erwogen werden. Die gutachterliche Fragestellung ist, ob die Voraussetzungen für eine Lipidapherese gemäß Tabelle 1 und 2 gegeben sind.

Zunächst muss die Statinunverträglichkeit umgehend an das BfArM bzw. die Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft gemeldet werden. Eine (teure) genetische Testung erscheint nicht notwendig, da eine homozygote familiäre Hypercholesterinämie unwahrscheinlich ist [8].

Der geforderte 12-monatige Nachweis einer erfolglosen konservativen Therapie ist für Patient A aus gutachterlicher Sicht erbracht. Ein Therapieversuch mit anderen Statinen sollte aber unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit von Myopathien erfolgen [9]. Eine Intervalltherapie mit Rosuvastatin kann einen Teilerfolg bewirken [10, 11]. Bei Patient B wurde bislang kein stärker wirksames Statin (z.B. Atorvastatin oder Rosuvastatin) eingesetzt, er ist noch aktiver Raucher, und das Gewicht ist noch hoch. In dieser Konstellation wurde eine Lipidapherese nicht empfohlen. Allerdings ist eine Reevaluation der Risikofaktoren und der Indikation zur Lipidapherese im Verlauf notwendig.

Bei beiden Patienten liegt formal kein Nachweis einer Atheroskleroseprogression vor. Die Intima-Media-Dicke (IMT) mit der Quantifizierung von Plaques, sowie die der Arm-Bein-Index (Ankle-Bra-chial-Index, ABI) sollten zum Nachweis einer peripheren Atherosklerose gemessen werden. Die Quantifizierung der Koronarsklerose mittels Koronar-CT hat eine besonders gute prognostische Trennschärfe [12, 13] und ein rascher Progress scheint mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein [14]; die Maßnahme wird von den gesetzlichen Kostenträgern jedoch meist nicht erstattet. Für alle bildgebenden Verfahren gilt, dass es keine zuverlässigen Kriterien für einen raschen oder langsamen Atheroskleroseprogress gibt. Ob eine Nephropathie durch Quantifizierung von Cystatin C oder Albumin im Urin berücksichtigt werden sollte, und welche Rolle anderen Biomarkern des Atheroskleroserisikos zukommt, ist unklar.

Die Frage bleibt also, was eigentlich mit einer „maximalen ... Therapie“ und einer „nicht ausreichenden LDL-Cholesterin-Senkung“ (Tab. 1) gemeint ist. Sollten oder müssen Patienten mit Statin-unverträglichkeit vor der Indikationsstellung zur Lipidapherese noch die Effekte von rotem Hefefeis testen [15, 16]? Der Nutzen von Coenzym Q10 oder von Vitamin D zur Prävention oder Therapie einer statininduzierten Myopathie wird bestenfalls uneinheitlich bewertet [17]. In jedem Fall sollten die konservativen Therapien einer Statinunverträglichkeit ausgeschöpft werden [17–19]. Wie weit muss der Patient von den angestrebten Zielwerten entfernt sein, um eine Lipidaphere-

se zu rechtfertigen? Wie ist der Lebensstil der Patienten zu beurteilen, da im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen soll? Besonders „unsportliche“, adipöse und daher diabetische Patienten oder aktive Raucher werden oft anders bewertet als Patienten, die allen gesunden Lebensstilfaktoren genügen. Wie viel der in §1 SGB V verankerten „Mitverantwortung“ darf die Solidargemeinschaft von den Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie erwarten, wenn deren Herzinfarktisiko so hoch ist? Wie hoch ist der Anteil der Hypercholesterinämie am Gesamtrisiko im Kanon der anderen ungünstigen Risikofaktoren („attributable risk“)? Muss die ungünstigere Familienanamnese von Patient B nicht ebenso hoch bewertet werden wie das Vorhandensein der modifizierbaren Risikofaktoren? Sollte ein anhaltender Nikotinkonsum ein Ausschlusskriterium für die Lipidapherese sein und welche Rolle spielt dann die Passivrauchexposition in der Familie von Patient A und vermutlich auch am Arbeitsplatz? Welche prognostische Relevanz hat die Schichtarbeit bei Patient B? Den Patienten wurde vermutlich mit Blick auf die statininduzierte Myopathie von ihren Hausärzten empfohlen, Sport bzw. intensive körperliche Aktivität zu meiden, was aber eine der wichtigsten Säulen in der Diabetes-Therapie und für die Gewichtsreduktion ist, auf die nicht verzichtet werden sollte. Zusammenfassend ist die Risikobewertung bei familiärer Hypercholesterinämie also nur z. T. evidenzbasiert.

Da ca. die Hälfte aller Herzinfarkte tödlich verlaufen [20, 21], ist das Potential zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität hinsichtlich des Lebenszeitriskos der beiden Patienten nach bereits erlittenem Myokardinfarkt auf dem Boden einer familiären Hypercholesterinämie erheblich. Die Lipidapherese kann die Prognose dieser Patienten bei der vorhandenen Statinunverträglichkeit günstig beeinflussen [2]. Die erörterten Fälle zeigen, dass die Bewilligung einer Lipidapherese durch die Beratungskommission der KVen aufgrund fehlender Formalvoraussetzungen in vielen Fällen zumindest zurückgestellt werden kann.

Im Interesse der Patienten ist daher eine kontinuierliche Dokumentation von

Anamnese und Beschwerden durch die behandelnden Ärzte nötig. Es sollte eine umfassende Aufklärung und kontinuierliche individuelle Lebensstilberatung der Patienten durch die Ärzte und auch die Krankenkassen erfolgen, um das volle präventive Potenzial der modifizierbaren Risikofaktoren auszuschöpfen. Auf lipidologisches Spezialwissen sollte mit Blick auf die medikamentös-konservativen Möglichkeiten dabei nicht verzichtet werden. Von den Patienten darf zumindest ein erkennbares Bemühen um eine disziplinierte, gesunde Lebensweise erwartet werden. Derzeit fehlen Kriterien für den nicht-invasiven Nachweis einer schnellen Atheroskleroseprogression. Verbesserte Richtlinien für die Begutachtung sind wünschenswert. Schließlich sind weitere prospektive Studien und gut geführte und bereits initiierte Registererhebungen notwendig [22], um den präventiven Nutzen der Lipidapherese zu stützen.

In der Abwägung zwischen individuellem medizinischem Nutzen, Rationierung, Effizienzgebot, psycho-sozialen Erwägungen und ethischen Maßstäben bleibt bis dahin die gutachterliche Bewertung der Indikation zur Lipidapherese eine Herausforderung.

Literatur unter cardiovasc.de



Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. Stefan
Möhlenkamp,
Lipidologe DGFF[®]
Westdeutsches Herzzentrum
Essen
Universität Duisburg-
Essen
Hufelandstrasse 55
D-45122 Essen
E-Mail: stefan.moehlen-
kamp@uk-essen.de



Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Raimund Erbel
Westdeutsches Herzzentrum
Essen
Universität Duisburg-
Essen
Hufelandstrasse 55
D-45122 Essen
E-Mail: erbel@uk-essen.de