

# Fortbildung Lipidologie

Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen

**10 Übersichtsartikel**  
zu Kernthemen der  
Lipidologie  
Für Ärzte und Ärztinnen

# Inhaltsverzeichnis

## **Pathophysiologie und Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen** **5**

- |                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Pathophysiologische Prinzipien von Dyslipoproteinämien                                      | 5  |
| 2. Labordiagnostik von Fettstoffwechselstörungen                                               | 13 |
| 3. Genetische Erkrankungen des Lipidstoffwechsels – Schwerpunkt familiäre Hypercholesterinämie | 37 |
| 4. HDL – Quo vadis                                                                             | 49 |
| 5. Triglyzeride – Aktuelle Bewertung als Risikomarker und Therapieziele                        | 59 |
| 6. Lipoprotein(a)                                                                              | 67 |

## **Therapie von Fettstoffwechselstörungen** **73**

- |                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7. Lang bekannt und meist ungenutzt: Lebensstilmaßnahmen zur Unterstützung der lipidsenkenden Therapie | 73  |
| 8. State of the Art: Therapie mit Statinen                                                             | 83  |
| 9. Therapieoptionen zur LDL-C-Senkung zusätzlich zu Statinen                                           | 91  |
| 10. State of the Art: Lipoproteinapherese                                                              | 101 |

## **Impressum**

### **Herausgeber**

**D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.**

Friedensallee 25, 22765 Hamburg

Telefon: 040 / 50 71 13 42

info@dach-praevention.de

[www.dach-praevention.eu](http://www.dach-praevention.eu)

Gemeinnütziger Verein, Amtsgericht Hamburg VR 21774

Januar 2024

Gestaltung: MasterMedia GmbH, Hamburg

Druck: Druckerei Bender, Wettenberg

# Editorial

## Lipidologie multimedial und aktuell

Liebe Leserinnen und Leser,

die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (D•A•CH) freut sich Ihnen dieses Kompendium zu den zentralen Themen der Lipidologie zur Verfügung stellen zu können.

Veränderungen des Lipidstoffwechsels spielen eine wesentliche Rolle für die Pathogenese der Atherosklerose und damit bei den häufigsten Todesursachen. Die Grundlagen der Pathophysiologie und der modernen Diagnostik stellen vor dem Hintergrund der hohen Prävalenzraten von Veränderungen im Lipoprotein-Stoffwechsel, wie beispielsweise bei der familiären Hypercholesterinämie oder dem Lipoprotein(a), ein Basis-Werkzeug für die Prävention und Therapie von metabolischen und kardiovaskulären Krankheiten dar. Die letzten Jahre waren von einer rasanten Weiterentwicklung des therapeutischen Armamentariums gekennzeichnet. Bisher nicht-behandelbare Situationen sind mit neuen Strategien angehebbar. Es ist daher wichtig, die aktuellen Entwicklungen in Bezug auf ihre konkrete Bedeutung für die Patientenversorgung einzuordnen.

Daher hat D•A•CH ein multimediales Fortbildungskonzept erarbeitet, welches web-basiert frei zugänglich unter [www.dach-praevention.eu/fortbildung-lipidologie](http://www.dach-praevention.eu/fortbildung-lipidologie) zur Verfügung steht. Das Projekt wurde von D•A•CH finanziert. Jedes Modul ist multimedial aufbereitet: pro Thema stehen ein Übersichtsartikel, ein Kurzvortrag als Video und ein Foliensatz zur Verfügung. Die Folien können unter Copyright-Angabe frei genutzt werden. Die Inhalte basieren auf der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz und konsentieren Experten-Empfehlungen. Das modulare Konzept ermöglicht zukünftig eine kontinuierliche Erweiterung und Überarbeitung, wenn neue Evidenz verfügbar wird. Alle Übersichtsartikel haben das unabhängige Peer-Review-Verfahren der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) durchlaufen und wurden in der DMW veröffentlicht. In diesem Heft finden Sie alle Übersichtsartikel sowie QR-Codes, die Sie zu den dazugehörigen Vorträgen und Foliensätzen führen.

Herzlicher Dank gilt allen Autorinnen und Autoren, dem Thieme-Verlag, Nina Kraudzun von MasterMedia und den Mitgliedern von D•A•CH, die dieses Projekt ermöglicht haben.

Leipzig im Dezember 2023



Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

Für den Vorstand der D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.



[www.dach-praevention.eu/fortbildung-lipidologie](http://www.dach-praevention.eu/fortbildung-lipidologie)



# Pathophysiologische Prinzipien von Dyslipoproteinämien

Dirk Müller-Wieland<sup>1</sup>, Martin Merkel<sup>2</sup>, Marlo Verket<sup>1</sup>, Winfried März<sup>3</sup>, Arnold von Eckardstein<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen

<sup>2</sup> Endokrinologikum Hamburg und Semmelweis University, Campus Hamburg

<sup>3</sup> Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz, Graz; Medizinische Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

<sup>4</sup> Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich und Universität Zürich, Zürich



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Die effektive Reduktion atherogener Lipoproteine hat dazu beigetragen, dass die Rate an Arteriosklerose-bedingten kardiovaskulären Komplikationen in den letzten 50 Jahren in etwa halbiert wurde. Dennoch werden in den nächsten Jahren kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit die häufigste Todesursache sein. Der Fokus dieser Übersicht liegt daher auf der klinischen Bedeutung der Pathophysiologie von Veränderungen im Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel.

## Einleitung

Den meisten akuten Koronarsyndromen liegt eine Thrombose aufgrund von Erosion oder Ruptur atherosklerotischer Plaques zugrunde, und meist tritt sie ohne vorhergehende klinische Warnzeichen ein. Daher müssen kardiovaskuläre Hochrisikopatienten identifiziert werden. Dies sind neben Patienten mit primärer (meist familiärer) Hypercholesterinämie unter anderem Betroffene mit klinisch manifester Herzerkrankung, einem Diabetes mellitus oder weiteren Risikofaktoren, wie z. B. arterielle Hypertonie [1].

Im Auftrag der „Deutsch-Österreichisch-Schweizer (D-A-CH) Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.“ erscheint in der DMW eine Serie kurzer Übersichten zu verschiedenen klinisch relevanten Themen des Fettstoffwechsels. Die Übersichten sind auch auf der Website ([www.dach-praevention.eu](http://www.dach-praevention.eu)) zugänglich. Den Auftakt bildet dieser Beitrag zum Thema „Pathophysiologie“. Weitere Übersichten widmen sich diesen Themen:

- Statintherapie,
- Labordiagnostik,
- genetische Dyslipoproteinämien mit Schwerpunkt familiäre Hypercholesterinämie,
- Effekte von Ernährung, Adipositas und körperlicher Aktivität auf den Lipidstoffwechsel,
- Therapieoptionen zur LDL-C-Senkung zusätzlich zu Statinen,
- Rolle und klinische Bedeutung der Triglyzeride (TG), des Lp(a) und der High-Density-Lipoproteine (HDL) und
- Update zur Lipoproteinapherese.

Aufgrund dieser Gliederung sind die Schwerpunkte der vorliegenden Übersichtsarbeit die Prinzipien der Entstehung von Dyslipoproteinämien.

## ABKÜRZUNGEN

|              |                                          |
|--------------|------------------------------------------|
| <b>ASCVD</b> | Atherosclerotic Cardiovascular Disease   |
| <b>CE</b>    | Cholesterinester                         |
| <b>CETP</b>  | Cholesterinester-Transferprotein         |
| <b>HDL</b>   | High-Density-Lipoprotein                 |
| <b>HL</b>    | hepatische Lipase                        |
| <b>HSL</b>   | hormonsensitive Lipase                   |
| <b>IDL</b>   | Intermediate-Density-Lipoprotein         |
| <b>LCAT</b>  | Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase     |
| <b>Lp(a)</b> | Lipoprotein(a)                           |
| <b>LPL</b>   | Lipoproteinlipase                        |
| <b>MTTP</b>  | mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein |
| <b>TG</b>    | Triglyzeride                             |
| <b>VLDL</b>  | Very-Low-Density-Lipoprotein             |

## Prinzipien der Entstehung von Dyslipoproteinämien

Fettstoffwechselstörungen sind in aller Regel asymptomatisch, außer bei bereits bestehenden kardiovaskulären Komplikationen oder ggf. akuter Pankreatitis bei schwerer Hypertriglyzeridämie [1]. Daher sollte immer auf klinische Zeichen möglicher sekundärer Ursachen wie z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Hypothyreose und eingeschränkte Nierenfunktion geachtet bzw. diese ausgeschlossen oder ggf. behandelt werden.

Die Regulation des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels und ihre möglichen primären und sekundären pathophysiologischen Veränderungen sind sehr komplex [1–6]. Die grundsätzliche Funktion der Lipoproteine ist der Transport von Lipiden vom Ort ihrer Aufnahme oder Synthese zum Ort des Verbrauchs. Demnach werden klassischerweise 3 Transportwege unterschieden, nämlich die von exogenen und endogenen Lipiden sowie der reverse Cholesterin-Transport. Die **Abb. 1** zeigt eine schematische Übersicht.

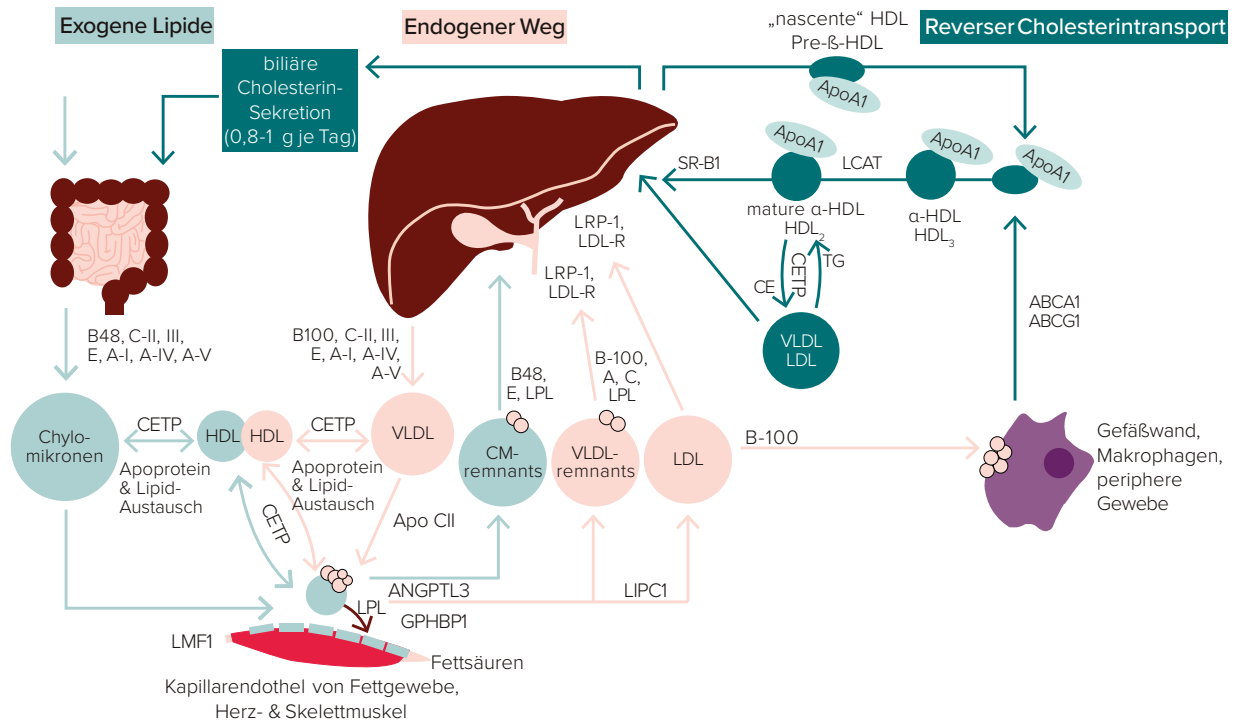


**Abb. 1.** Lipid- und Lipoprotein-Stoffwechsel. Die Stoffwechselwege werden zwischen exogenen (türkise Partikel), endogenen (rosa Partikel) und reversen Cholesterintransport (blau-grüne Partikel) unterschieden (Details siehe Text).

## Stoffwechselwege

### Exogener (bzw. auch postprandialer) Weg

Der exogene Weg beschreibt den Stoffwechsel diätetischer Lipide, vor allem Fettsäuren. Nach Resorption werden diese in den Enterozyten des Dünndarms in Form von Triglyceriden, Phospholipiden und Cholesterinestern (CE) verestert. Ebenfalls in den Enterozyten werden diese komplexeren Lipide mithilfe des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTTP) zusammen mit ApoB-48 (ein „trunkiertes“ ApoB-100) in Chylomikronen assembliert. Diese größten Lipoproteine gelangen über den Ductus thoracicus zunächst in die venöse Blutbahn. Vor allem in den Kapillaren des Fett- und Muskelgewebes werden die TG der Chylomikronen durch die Lipoproteinlipase (LPL) hydrolysiert, sodass die freigesetzten Fettsäuren in die Adipozyten und Myozyten aufgenommen werden können. In den Adipozyten werden sie zur Energiespeicherung reverestert, in den Myozyten werden sie zur Energiegewinnung genutzt. Durch die Entfernung der TG und den Erwerb von zusätzlichem Cholesterin und Apolipoproteinen entstehen Chylomikronen-Remnants, die über ApoE-Rezeptoren in die Leber aufgenommen werden.

### Endogener Weg

Der endogene Weg beschreibt den Stoffwechsel der Lipide, die in der Leber gebildet werden. In der Leber werden die Bestandteile der Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL), nämlich TG, Cholesterin, Phospholipide, ApoB-100 und andere Apolipoproteine, gebildet. Die freigesetzten VLDL interagieren über verschiedene Bindungspartner mit dem Endothel vor allem in den Kapillaren der Herz- und Skelettmuskulatur, wo ihre TG durch LPL hydrolysiert werden, um Fettsäuren als Energiequelle bereitzustellen. Dadurch und durch Erwerb von Cholesterin aus HDL entstehen cholesterinreichere

VLDL-Remnants, zuerst IDL und dann LDL. Die LDL binden ApoB-100-abhängig an den LDL-Rezeptor, der bei normalen LDL-Cholesterinspiegeln in den meisten Zellen supprimiert ist – aber nicht in der Leber, weil diese durch Produktion von Galle und Lipoproteinen einen hohen und kontinuierlichen Bedarf an Cholesterin hat [7]. Diese Stoffwechselwege werden hormonell (s. u.) und metabolisch u. a. durch eine Reihe Metaboliten-abhängiger Transkriptionsfaktoren reguliert (z. B. SREBP-1c, SREBP-2, LXRs, PPARs, CREB etc.).

### Reverser Cholesterin-Rücktransport

Der reverse Cholesterin-Rücktransport wird wesentlich durch HDL-Partikel vermittelt. Er hat die größte Bedeutung für die Entfernung von Cholesterin aus Makrophagen, weil diese Zellen durch eine LDL-Rezeptor-unabhängige Aufnahme von Lipoproteinen und Debris mit Cholesterin überladen werden können [8]. Die HDL werden in Leber und Dünndarm produziert und vermitteln durch Interaktion mit den ATP-Bindungskassetten-Transportern ABCA1 und ABCG1 den Efflux von freiem Cholesterin. Dieses wird durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) verestert und mithilfe des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) auf VLDL und LDL übertragen, die dann via LDL-Rezeptor in die Leber aufgenommen werden. HDL-Partikel können aber auch Cholesterinester direkt mithilfe des Scavenger-Rezeptors B1 (SR-B1) an die Leber abgeben. So wurde in Mausmodellen und Menschen gezeigt, dass Störungen im SR-B1 mit erhöhtem HDL-Cholesterin und Atherosklerose assoziiert sind; Überexpression des Rezeptors in der Mausleber führte hingegen zu einem gesteigerten Rücktransport und reduzierter Atherogenese [9].

**Tab. 1 Klassifikation der primären und sekundären Fettstoffwechselstörungen nach Lipid-Phänotyp**

| Primäre Fettstoffwechselstörungen                                                           | Sekundäre Fettstoffwechselstörungen (Beispiele)                                                                                                                                                                                            | Veränderte Lipid- und Lipoprotein-Konzentrationen |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Familiäre Hypercholesterinämie                                                              | Cholestase                                                                                                                                                                                                                                 | ↑↑TC, ↑↑LDL-C                                     |
| Polygene Hypercholesterinämie                                                               |                                                                                                                                                                                                                                            | ↑TC, ↑LDL-C                                       |
| Dysbetalipoproteinämie                                                                      | Nephrotisches Syndrom                                                                                                                                                                                                                      | ↑↑TC, ↑↑TG<br>↑↑VLDL-Remnants                     |
| Familiär kombinierte Hyperlipidämie (FCHL)                                                  | Diabetes mellitus und Insulinresistenz                                                                                                                                                                                                     | ↑TC, ↑TG, ↑LDL-C, ↑VLDL                           |
| Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (Defizienz der Lipoproteinlipase oder ihrer Aktivatoren) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlecht kontrollierter Diabetes</li> <li>• terminale Niereninsuffizienz</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Medikamente (z. B. Retinoide, hochdosierte Steroide)</li> </ul> | ↑↑↑TG, ↑↑↑Chylomikronen<br>↓↓HDL-C                |
| Familiäre Hypertriglyzeridämie                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinresistenz/Metabolisches Syndrom oder Diabetes</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Medikamente</li> </ul>                                | ↑TG, ↑VLDL,<br>↓HDL-C                             |
| Isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung                                                           |                                                                                                                                                                                                                                            | ↑-↑↑↑ Lp (a)                                      |
| HDL-Defizienzen (ApoA-I-Defizienz, Tangier Disease, LCAT-Defizienz, Fischeaugenkrankheit)   | Sepsis                                                                                                                                                                                                                                     | ↓↓↓HDL-C                                          |
| Hypoalphalipoproteinämie (Heterozygote Formen der HDL-Defizienzen)                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entzündungen</li> <li>• Diabetes</li> </ul>                                                                                                                                                       | ↓↓HDL-C, (↑TG)                                    |
| Abetalipoproteinämie, homozygote Hypobetalipoproteinämie                                    |                                                                                                                                                                                                                                            | ↓↓TC, ↓↓TG, ↓↓↓LDL-C                              |
| Hypobetalipoproteinämie, Chylomicron retention disease                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Leberzirrhose</li> </ul>                                                                                                                                                        | ↓↓TC, ↓↓TG, ↓↓LDL-C                               |

TC = Gesamtcholesterin, TG = Triglyzeride, LDL-C = LDL-Cholesterin, HDL-C = HDL-Cholesterin: ↑: mässig erhöht, ↑↑: stark erhöht (häufig >95. Perzentile), ↑↑↑: extrem erhöht (>99. Perzentile), ↓: mässig erniedrigt, ↓↓: stark erniedrigt (häufig <5. Perzentile), ↓↓↓: extrem erniedrigt oder nicht messbar (<1. Perzentile).

### Klassifikation von Dyslipoproteinämien

Es werden aus pathophysiologischer Sicht vier Klassen von Fettstoffwechselstörungen nach dem Lipid-Phänotyp unterschieden:

- Hypercholesterinämie
- Hypertriglyzeridämien
- kombinierte Hyperlipidämien
- Hypolipoproteinämien

Bei diesen Veränderungen der Blutlipide und Lipoproteine sind primäre von sekundären Formen zu unterscheiden (Tab. 1). Ursächliche Veränderungen betreffen vor allem die Aktivitäten oder Konzentrationen von Rezeptoren, Apolipoproteine, Enzyme und intrazellulären Transkriptionsfaktoren. Das Ausmaß der Dyslipoproteinämie und die klinischen Manifestationen hängen wesentlich vom funktionellen Ausmaß

der jeweiligen genetischen oder regulatorischen Defekte z. B. des LDL-Rezeptors oder ihrer Kombination mit anderen Fehlregulationen ab.

### Primäre Dyslipoproteinämien

Im Folgenden werden die primären Lipidveränderungen nur kurz besprochen, da sie Thema späterer Übersichtsarbeiten dieser Serie (siehe Einleitung) sind.

#### Hypercholesterinämie

Primäre bzw. genetische Störungen des LDL-Rezeptors, der vor allem in der Leber für die Aufnahme und damit Senkung der Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin verantwortlich ist, führen in aller Regel zu einer Hypercholesterinämie. Weitere klassische Ursachen für eine familiäre Hypercholesterinämie sind

- Mutationen im APOB-Gen, das für das Bindungsprotein der LDL an den LDL-Rezeptor kodiert, und

- Gain-of-Function-Mutationen im Gen des PCSK9, das die Verfügbarkeit des Rezeptors auf der Zelloberfläche reguliert (die häufigeren Loss-of-Function-Mutationen im PCSK9-Gen sind hingegen mit niedrigen LDL-Cholesterinspiegeln assoziiert; dieser Effekt wird durch PCSK9-Inhibitoren imitiert).

Da das Lipoprotein(a) im Prinzip ein durch Apolipoprotein (a) modifizierter LDL-Partikel ist, können erhöhte Lp(a)-Spiegel auch ein Grund für eine Hypercholesterinämie sein (siehe Tab. 1).

#### Merke

**Die Aktivität des LDL-Rezeptors in der Leber ist ein Schlüssel im Verständnis zur Pathophysiologie primärer und sekundärer Hypercholesterinämien sowie zur therapeutischen Senkung atherogener Lipoproteine und des kardiovaskulären Risikos.**

#### Hypertriglyzeridämie, kombinierte Hyperlipoproteinämien

Genetische Veränderungen im Abbau von TG-reichen Lipoproteinen (Chylomikrone, VLDL und ihre Remnants) manifestieren sich durch Hypertriglyzeridämie oder kombinierte Hyperlipoproteinämien. Massive Hypertriglyzeridämien (Chylomikronämie-Syndrom) entstehen durch Mutationen im Gen der Lipoproteinlipase (welche die TG hydrolysiert) oder ihrer Aktivatoren ApoA-V oder ApoC-II. Umgekehrt führen Mutationen in den Genen der LPL-Inhibitoren ApoC-III oder des Angiopoietin-like 3-Proteins (ANGPTL3) zu tiefen Triglyzeridspiegeln. Letzteres machen sich auch Antisense-Oligonukleotide oder Antikörper gegen ApoC-III oder ANGPTL3 zunutze.

#### Kombinierte Hyperlipidämien

Eine typische kombinierte Hyperlipidämie ist die familiäre Dysbetalipoproteinämie bzw. Typ-III-Hyperlipoproteinämie, die durch Erhöhung von Remnant-Partikeln charakterisiert ist. Häufigster Grund hierfür ist die Homozygotie für eine der 3 genetischen Isoformen des ApolipoproteinE, das ApoE2. ApoE vermittelt die Verstoffwechselung der Remnants von Chylomikronen und VLDL durch den LDL-Rezeptor und weitere hepatische Lipoproteinrezeptoren. ApoE2 hat im Vergleich zu den häufigeren Isoformen ApoE3 und ApoE4 eine geringere Affinität zum LDL-Rezeptor, weswegen die Remnants langsamer entfernt werden. Interessanterweise entwickeln aber nicht alle homozygoten ApoE2-Träger eine ausgeprägte Dysbetalipoproteinämie. In der Regel braucht es noch einen zusätzlichen sekundären Grund, wie z. B. Diabetes mellitus, Adipositas oder fettreiche Ernährung. Träger des ApoE4-Allels haben leicht erhöhte LDL-Cholesterinspiegel und ein leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

#### Genetische Hypolipoproteinämien

Genetische Hypolipoproteinämien entstehen entweder

- durch einen gesteigerten Katabolismus, z. B.
  - von LDL bei genetisch bedingter reduzierter Aktivität des PCSK9 oder
  - von TG-reichen Lipoproteinen bei einem Mangel an ApoC-III oder ANGPTL3,

oder

- als Folge einer verminderten oder verhinderten Produktion von Lipoproteinen, z. B. wegen eines Mangels an deren essenziellen Strukturproteinen, nämlich ApoA-I für HDL oder ApoB für Chylomikronen, VLDL und LDL,

oder

- durch Störungen von Enzymen und Lipidtransportern, welche bei der Bildung oder Reifung von Lipoproteinen eine Rolle spielen, z. B. MTTP bei TG-reichen Lipoproteinen, oder ABCA1 und LCAT bei HDL.

#### Merke

**Etliche Störungen der Lipoproteinbildung und -reifung, z. B. Defizienzen von ApoB, MTTP oder ABCA1, führen zur vermehrten Lipidspeicherung in der Leber.**

#### Sekundäre Ursachen von Fettstoffwechselstörungen

##### Sekundäre Hyperlipidämie

Ursachen für eine sekundäre Hyperlipidämie sind Ernährungsfaktoren, z. B.:

- vermehrter Alkoholkonsum,
- Überernährung,
- Diabetes mellitus,
- hypothyreote Stoffwechsellage,
- Niereninsuffizienz,
- Lebererkrankungen sowie
- Therapien mit bestimmten Hormonen und Medikamenten [6].

Die erfolgreiche Behandlung der Grundkrankheit bzw. der auslösenden Faktoren führt meistens zu einer Normalisierung der hierdurch bedingten Veränderungen im Fettstoffwechsel.

##### Sekundäre Hypercholesterinämie

Auch ausgeprägte sekundäre Hypercholesterinämien sind letztlich Folge der verlangsamten LDL-Entfernung durch den LDL-Rezeptorweg, entweder weil der LDL-Rezeptor herunterreguliert ist oder weil die LDL-Partikel eine abnormale Zusammensetzung haben, wodurch sie weniger gut durch den LDL-Rezeptor erkannt werden.

Eine *Hypothyreose* führt zu einer verminderten LDL-Rezeptoraktivität. Dadurch werden IDL und LDL vermindert eliminiert. Meist ist das LDL-C deutlich erhöht. Bei schweren und lange bestehenden Formen kann die Hypothyreose auch zu einer Hypertriglyzeridämie führen, weil auch die Lipoprotein-Lipase-Aktivität reduziert ist.

#### Merke

**Schilddrüsenhormone erhöhen die Aktivität des LDL-Rezeptors. Daher muss eine Hypo- oder Hyperthyreose bei Patienten mit ASCVD ausgeschlossen werden.**

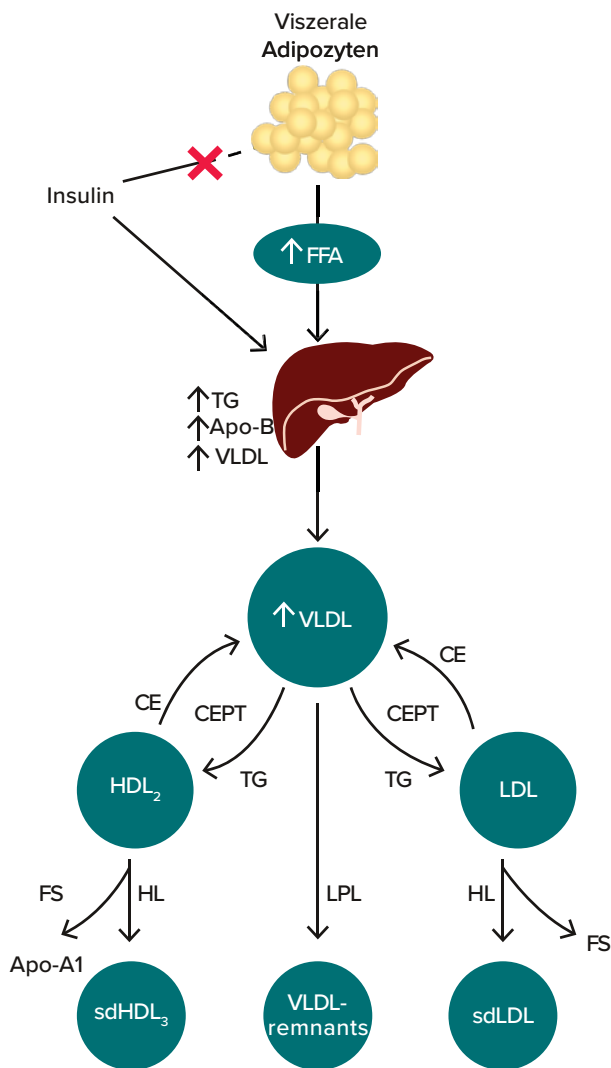


**Abb. 2** Dyslipidämie bei Diabetes. Ein Insulinmangel oder Insulinresistenz führt zu einer Enthemmung der Lipolyse und damit Anstieg der freien Fettsäuren (FFA), die wiederum konzentrationsabhängig in die Leber gehen und unter Insulin in TG-reiche Lipoproteine (VLDL) eingebaut werden, deren Bildung und Freisetzung erhöht und ihr Abbau durch die Insulin-abhängige Lipoproteinlipase (LPL) reduziert ist. Aktivitäten der CETP und HL sind gleichzeitig erhöht, so dass Lipoproteine mit einem geringeren Lipid- bzw. TG-Anteil entstehen, die daher klein und dicht sind (small dense/sd) (Details siehe Text). FS: Fettsäure; TG: Triglyzeride.

Bei ausgeprägter *Cholestase* wird ein abnormaler LDL-Partikel gebildet, nämlich das Lipoprotein X (LpX), welches durch die üblichen Laboruntersuchungen nicht vom LDL-C unterscheidbar ist. Besonders häufig kommt es bei der primär biliären Cholangitis (PBC) oder angeborenen Gallenwegserkrankungen (z. B. Alagille-Syndrom) vor. LpX enthält einen ungewöhnlich hohen Anteil an nichtverestertem Cholesterin und Phospholipiden sowie C-Apolipoproteinen und bindet schlecht an LDL-Rezeptoren.

Bei *Akromegalie* sowie Substitution von Wachstumshormonen werden ebenfalls Veränderungen des Lipid- bzw. LDL-Cholesterinspiegels beobachtet. Das Wachstumshormon kann zur Induktion des LDL-Rezeptors führen. Entsprechend wurde in einigen Studien bei Patienten mit Wachstumshormonmangel eine leichte Hypercholesterinämie gefunden, die unter Substitutionstherapie rückläufig war. Bei

### INFOBOX

Die Substitutionstherapie postmenopausaler Frauen mit Östrogenen führt zu

- einem Anstieg der TG,
- einer relevanten Abnahme des LDL-Cholesterins und
- einer Erhöhung des HDL-Cholesterins.

Die Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels kann im Wesentlichen durch einen Östrogen-induzierten Anstieg der LDL-Rezeptoren in der Leber bedingt sein. Umgekehrt bedingen Gestagene mit androgener Partialwirkung einen Anstieg des LDL-Cholesterinspiegels.

Anwendung in supraphysiologischen Dosen entwickelt sich möglicherweise als Folge der durch das Wachstumshormon induzierten Insulinresistenz auch eine Hypertriglyzeridämie.

### Sekundäre kombinierte Hyperlipidämien und Hypertriglyzeridämien

Hypertriglyzeridämien entstehen häufig multifaktoriell. Der Lebensstil beeinflusst die Plasmaspiegel der TG viel stärker als die von LDL-Cholesterin. Es besteht also ein fließender Übergang zwischen Hypertriglyzeridämien mit fast ausschließlich genetischer Ursache und sekundären, d. h. durch andere Krankheiten oder Lebensstil bedingte Formen [10].

Grundsätzlich sind 3 Pathomechanismen bekannt, die häufig kombiniert auftreten:

- erhöhte Neusynthese von Lipiden in der Leber und Bildung von VLDL, häufig stimuliert durch Hyperinsulinämie und erhöhte Aufnahme von Fettsäuren bei gesteigerter Lipolyse durch Insulinresistenz,
- reduzierter Abbau der TG durch LPL und
- verminderte hepatische Aufnahme TG-reicher Lipoproteine.

### Merke

**Die schwerste Komplikation sehr hoher TG (über 800 mg/dL bzw. 10 mmol/L) besonders bei hohem Anteil der großen Chylomikronen sind abdominelle Schmerzzustände und akute Pankreatitiden.**

*Glukokortikoide* (Cushing-Syndrom oder Steroidtherapie) führen zu einer Erhöhung der VLDL, LDL und HDL, mittelfristig werden HDL2 erniedrigt. Ursächlich liegen diesen Veränderungen eine Insulinresistenz und damit eine Hemmung der LPL zugrunde.

Beim *nephrotischen Syndrom* werden LDL-C-Erhöhen, Hypertriglyzeridämie und eine Verminderung der HDL-C-Konzentration beobachtet. Es findet sich eine negative Korrelation zwischen der Serumcholesterin- und Serumalbuminkonzentration bzw. dem onkotischen Druck des Plasmas. Bei maximal stimulierter Proteinsynthese werden freie Fettsäuren vermehrt aus dem Fettgewebe freigesetzt. Möglicherweise liegt zusätzlich eine Abbaustörung durch Verminderung der LPL-Aktivität vor.

Im Unterschied zum nephrotischen Syndrom ist die häufigste Fettstoffwechselstörung bei *Niereninsuffizienz* eine Hypertriglyzeridämie, bedingt durch eine Hemmung der LPL. Es wird ein nicht dialysierbarer Inhibitor als Ursache angenommen.

Eine Hemmung der LPL durch Entzündungsmediatoren (v. a. TNFα) bedingt auch die Hypertriglyzeridämie bei *Sepsis*.

Im 1. und 2. Trimenon der *Schwangerschaft* steigt durch den Einfluss der Gestagene vorwiegend LDL, im 3. Trimenon sind durch die Östrogene die TG erhöht. Der Anstieg kann bei suszeptiblen Frauen (z. B. mit Mutationen im LPL- oder APOA5-Gen) massiv sein.

### Dyslipidämie bei Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2

Hypertriglyzeridämie, vermehrte Remnant-Partikel, kleine dichte LDL („small dense“-LDL) und niedriges HDL-C sind die Charakteristika der hoch atherogenen diabetischen Dyslipidämie (**Abb. 2**).

#### Merke

**Diabetes mellitus Typ 2 oder Insulinresistenz führen zur Hypertriglyzeridämie u. a. durch Erhöhung der intrazellulären Lipolyse durch HSL in Adipozyten mit erhöhter hepatischer Bildung von TG und Reduktion ihres Abbaus durch verminderte LPL-Aktivität.**

Die zentralen pathogenetischen Ursachen sind abdominelle Adipositas und Insulinresistenz. Bei viszeraler Adipositas und subklinischer Inflammation werden vermehrt Fettsäuren und Adipokine freigesetzt, die über die Pfortader primär in die Leber gelangen. Die erhöhte lipolytische Aktivität der hormonsensitiven Lipase (HSL) bei peripherer Insulinresistenz spielt hierbei eine signifikante Rolle. Die Leber reagiert auf das vermehrte Fettsäureangebot und die Hyperinsulinämie mit gesteigerter Lipogenese und als Folge davon mit vermehrter VLDL-Synthese und Fettspeicherung (Steatosis). Die Hydrolyse der TG in Chylomikronen und VLDL durch LPL ist verlangsamt, da

- einerseits die VLDL1 aus der vermehrten hepatischen Sekretion ein schlechtes Substrat für die Hydrolyse sind und
- andererseits die Aktivität der LPL in Muskel- und Fettgewebe durch Insulinresistenz und durch die Adipokinwirkung (z. B. IL6, TNFα) vermindert ist.

Die Chylomikronen und VLDL sind vermutlich zu groß, um signifikante endotheliale Schäden und die Bildung atherosklerotischer Plaques zu verursachen. Infolge ihrer Hydrolyse entstehen relativ cholesterinreiche Restpartikel (Remnants), die von der Leber normalerweise rasch aufgenommen werden – bei Patienten mit Insulinresistenz ist dieser Abbau aber verlangsamt [11, 12].

#### Merke

**Eine weitere Folge von Insulinresistenz und Hypertriglyzeridämie ist die verstärkte Bildung von kleinen, dichten LDL-Partikeln (sdLDL).**

Bei erhöhter Konzentration von VLDL und Chylomikronen werden deren Triglyzeride durch das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) im Austausch gegen Cholesterinester vermehrt auf HDL und LDL übertragen. Ausschlaggebend ist hierbei das Konzentrationsgefälle der TG. Die LDL-ständigen Triglyzeride werden durch die bei Insulinresistenz erhöhte hepatische Lipase gespalten, hierbei bleiben sdLDL übrig. Diese sdLDL können leicht in das Endothel eindringen und haben eine längere Halbwertszeit als normales LDL-Eigenschaften, die möglicherweise eine erhöhte Atherogenität begründen.

Die Erniedrigung des HDL-Cholesterins bei Hypertriglyzeridämie und diabetischer Dyslipidämie entwickelt sich ähnlich der sdLDL-Bildung. Erhöhte Plasma-Triglyzeride in VLDL oder Chylomikronen führen zu einem vermehrten CETP-vermittelten Austausch von Triglyzeriden von den Triglyzeridreichen Lipoproteinen gegen Cholesterinester auf große HDL2. Diese Triglyzeride werden dort wiederum durch die hepatische Lipase (HL) hydrolysiert. So entstehen kleinere HDL3-Partikel (sdHDL), die rasch metabolisiert werden und nicht mehr für den reversen Cholesterintransport und den Endothelschutz zur Verfügung stehen. Apolipoprotein A-I kann dann von den kleinen HDL dissoziieren, wird renal filtriert und in den renal-tubulären Zellen degradiert. Als Folge ist bei Patienten mit einer diabetischen Dyslipidämie gleichzeitig das HDL-Cholesterin im Plasma niedrig. Zusätzlich tragen verminderte Aktivitäten von ABCA1 sowie verminderte Transfers von Oberflächenbestandteilen der Chylomikronen und VLDL auf HDL zur Erniedrigung des HDL-Cholesterins bei.

#### Merke

**Insulin reguliert direkt und indirekt wesentliche Schritte bei der Synthese von VLDL, beim Abbau derer Triglyzeride durch Lipasen sowie bei der Entfernung ihrer Remnants durch die Leber.**

Patienten mit Typ-1-Diabetes und guter Blutzuckereinstellung weisen normale, oft sogar niedrignormale Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen im Serum auf. Insulin hemmt die Lipolyse und stimuliert die Aktivität des LDL-Rezeptors sowie den Abbau TG-reicher Lipoproteine durch die Lipoproteinlipase. Bei unzureichender Insulineinstellung finden sich daher erhöhte Konzentrationen an VLDL, die vermehrt synthetisiert und vermindert eliminiert werden.

### SEKUNDÄRER HDL-MANGEL UND ANDERE SEKUNDÄRE HYPOLIPIDÄMIEN

Wichtigste sekundäre Ursachen eines niedrigen HDL-C sind Hypertriglyzeridämie und – zumindest teilweise damit verknüpft – ein manifester Typ-2-Diabetes (s. o.) oder Insulinresistenz. HDL ist auch ein negatives Akute-Phase-Protein, sodass akute Entzündungen zu niedrigem HDL-C führen können. HDL werden in der Leber und im Dünndarm produziert; folglich führen Erkrankungen, welche die Synthesleistungen dieser Organe einschränken, zu ausgeprägtem HDL-Mangel. Hier sind zu nennen

- Leberzirrhose,

- akutes Leberversagen,
- hypoxische Leberschädigungen (z. B. bei Rechtsversagen) oder
- entzündliche Darmerkrankungen.

Unter den Medikamenten führen Androgene und Anabolika zu den stärksten Absenkungen des HDL-Cholesterins.

Krebserkrankungen, insbesondere wenn sie mit Gewichtsverlust einhergehen, führen zu niedrigen Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterinkonzentrationen.

#### Merke

**Das Tumorwachstum erfordert erhebliche Mengen an Cholesterin. Entsprechend ist der LDL-Rezeptorbesatz an Tumorzellen sehr hoch.**

Darüber hinaus finden sich bei Tumorleiden häufiger Hypertriglyceridämien. Dabei scheint eine Hemmung des Katabolismus der VLDL durch Beeinflussung der Lipoproteinlipase über Wachstumsfaktoren und Zytokine eine Rolle zu spielen.

Bei Herzinfarkt, Schlaganfall oder akuten fieberhaften Erkrankungen (akute Phase) fallen innerhalb von 24-48 h die Konzentrationen von Cholesterin, LDL- und HDL-Choleste-

rin im Blut deutlich ab. Möglicherweise sind diese negativen Akute-Phase-Effekte durch die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen, Kortikosteroiden und Zytokinen verursacht. Die Myelopoese wird durch Cholesterin gefördert. Bei HDL wirkt zudem die Verdrängung von ApoA-I durch das Akute-Phase-Protein Serum Amyloid A (SAA), welches bei akuten Entzündungen bis zu 40 % des HDL-Proteoms ausmachen kann. Erst 4-8 Wochen nach dem akuten Ereignis haben die Lipoproteine wieder ihre ursprünglichen Konzentrationen erreicht.

#### Perspektive

Abschließend soll als Ausblick darauf hingewiesen werden, dass pathophysiologische Veränderungen des Fettstoffwechsels nicht allein nur relevant für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sind, sondern auch für andere metabolische Veränderungen, z. B. Insulinresistenz, Lipoatrophien und Adipositas, entzündliche, maligne sowie neurodegenerative Erkrankungen. Nach erfolgreicher Entwicklung kardioprotektiver Therapien durch Senkung atherogener Lipoproteine in den vergangenen Jahren stellen weitere Schlüsselschritte des Fettstoffwechsels möglicherweise daher auch neue „Drug Targets“ zur künftigen Behandlung metabolisch bedingter „Komplikationen“ anderer Erkrankungen dar [4, 5, 8].

#### Kernaussagen

- Erhöhte Konzentrationen atherogener Lipoproteine sind ein kausaler Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Primäre Formen der Hypercholesterinämie haben wegen der bereits lebenslangen LDL-Erhöhung (höhere kumulative LDL-Exposition für die Gefäßwand) ein deutlich höheres ASCVD-Risiko.
- Sekundäre Veränderungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels, wie z. B. bei Diabetes oder Hypothyreose, müssen ausgeschlossen oder behandelt werden.
- Regulative Schlüsselschritte in der Pathophysiologie des Fettstoffwechsels und des atherosklerotischen Plaque sind „Drug-Targets“ für bestehende und neue lipid- und lipoproteinmodifizierende Therapien.

---

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

---

## Autorinnen/Autoren

### Professor Dr. med. Dirk Müller-Wieland

Endokrinologe und Diabetologe. Klinisch-wissenschaftlicher Schwerpunkt: Störungen des Fettstoffwechsels und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Diabetes mellitus. 1997 Universitätsprofessur in Köln. 2001 Lehrstuhl für Klinische Biochemie der HHU in Düsseldorf.

2006–2015 Chefarzt der I. Med. Klinik an der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg. Seit 2016 an der Medizinischen Klinik des UK der RWTH Aachen.

### Prof. Dr. med. Martin Merkel

1999–2007 Facharztausbildung und Spezialisierung in Gastroenterologie sowie Endokrinologie/Diabetes. 2008 Oberarzt Asklepios Klinik St. Georg. 2016 Ärztlicher Leiter endokrinologikum Hannover und Honorarprofessor der Semmelweis-Universität. Seit 2017 Ärztlicher Leiter des endokrinologikum Hamburg. Klinische und wissenschaftliche SP: Endokrinologie, Diabetes, Fettstoffwechsel, seltene Stoffwechselerkrankungen.

### Marlo Verket, MSPH

Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum RWTH Aachen (Direktor: Prof. Dr. N. Marx), zudem tätig als Data-Scientist im klinischen Studienzentrum. In 04/2021 Erwerb des M.Sc. Public Health an der Heinrich-Heine-Universität,

Düsseldorf. In 06/2012 Erwerb des B.Sc. Biopsychology der University of California, Santa Barbara, USA.

### Univ. Prof. Dr. med. Winfried März

Universitätsprofessor am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz (A) und Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim. SP: Genetik, Pathophysiologie und Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen sowie Genetik von Herz-, Gefäß- und Nierenerkrankungen. Direktor der SYNLAB-Akademie. Etablierung von CaReHigh.

### Arnold von Eckardstein

Facharzt für Labormedizin. Seit 2001 Ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Direktor des Instituts für Klinische Chemie des UniversitätsSpitals Zürich. Forschungs-SP: Risikofaktoren und Biomarker für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sowie Struktur, Funktion, Stoffwechsel und Regulation von HDL und Sphingolipiden. Chefherausgeber von Atherosclerosis.

---

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland

Medizinische Klinik I Universitätsklinikum RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30

52074 Aachen

Deutschland

[dirmueller@ukaachen.de](mailto:dirmueller@ukaachen.de)

## Referenzen

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet* 2014; 384: 607-617.
3. Brandts J, Ray KK. LDL-Cholesterol lowering strategies and population health-time to move to a cumulative exposure model. *Circulation*. 2020, 20 Jan. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119043406
4. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society consensus panel. *Eur Heart J*. 2020; 0:1-28.
5. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021; 592: 524-533.
6. Merkel M, Müller-Wieland D, von Eckardstein A. Fettstoffwechsel. In: *Klinische Pathophysiologie*. Hrsg. Blum HE, Müller-Wieland D. 2018 Thieme Verlag Stuttgart, New York, S200-231.
7. Goldstein JL and Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015; 161: 161-172.
8. Rohatgi A, Westerterp M, Eckardstein von A. et al. HDL in the 21st century. A multifunctional roadmap for future HDL research. *Circulation*. 2021; 143: 2293-2309.
9. Irene G-R, Cesar M, Fernando C, Ana C. SR-B1, a key receptor involved in the progression of cardiovascular disease: A perspective from mice and human genetic studies. *Biomedicine*. 2021; 9, 612. doi.org/10.3390/biomedicine9060612.
10. Laufs U, Parhofer K, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020; 41: 99-109.
11. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2021; 101238. doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238
12. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015; 239: 483-495.

# Labordiagnostik von Fettstoffwechselstörungen

Winfried März<sup>1</sup>, Hubert Scharnagl<sup>2</sup>, Marcus Kleber<sup>3</sup>, Günther Silbernagel<sup>4</sup>, Matthias Nauck<sup>5</sup>, Dirk Müller-Wieland<sup>6</sup>, Arnold von Eckardstein<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz; Medizinische Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim

<sup>2</sup>Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz

<sup>3</sup>V. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und Synlab MVZ Humangenetik Mannheim und Zentrum für Humangenetik Mannheim (ZHMA)

<sup>4</sup>Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

<sup>5</sup>Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Medizinisches Versorgungszentrum, Universität Greifswald

<sup>6</sup>Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I) und Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik V), Uniklinik RWTH Aachen

<sup>7</sup>Institut für klinische Chemie, Universitätsspital Zürich und Medizinische Fakultät der Universität Zürich



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Fettstoffwechselstörungen zeigen häufig keine klinischen Symptome, einzig Hauterscheinungen können auf einen gestörten Fettstoffwechsel hinweisen. Daher sind weitreichende Laboruntersuchungen für die Diagnostik ausschlaggebend. Dieser Artikel zeigt die basisdiagnostischen Möglichkeiten zur Verifizierung einer Fettstoffwechselstörung auf, befasst sich mit ergänzenden Laboruntersuchungen und nennt therapeutische Zielgrößen.

## Übersicht

Klinisch bleiben Störungen des Fettstoffwechsels meist ohne Symptome. Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Fettstoffwechselstörungen erfolgen mithilfe von Laboruntersuchungen [1, 2]. Sie haben im Wesentlichen 4 Ziele:

- Abschätzung des kardiovaskulären Risikos,
- Diagnose einer spezifischen, oft primären Hyperlipoproteinämie (HLP)
- Etablierung der Indikation für nicht medikamentöse und/oder medikamentöse Lipidsenkung
- Bestimmung der Wirkung nicht medikamentöser und medikamentöser therapeutischer Maßnahmen.

Eine beachtliche Frage ist, welche Lipid- und Lipoproteinwerte „normal“ sind. Üblicherweise wird ein Laborwert als „normal“ betrachtet, wenn er über der 2,5ten und unter der 97,5ten Perzentile der Verteilung in einer gesunden Referenzpopulation liegt. Für das LDL-C gälte in Deutschland damit über alle Altersstufen hinweg ein Bereich von rund 64 mg/dl (1,7 mmol/l) bis 201 mg/dl (5,2 mmol/l) für Männer und 75 mg/dl (1,9 mmol/l) bis 211 mg/dl (5,5 mmol/l) für Frauen als „normal“ [3].

Eine solche Definition ist allein nicht mehr zeitgemäß, denn es ist offensichtlich, dass bereits Änderungen des LDL-C im sogenannten Referenzbereich deutliche Veränderungen des kardiovaskulären Risikos zeitigen. In aktuellen Leitlinien werden daher auch keine klassischen Referenzbereiche für Lipide mehr genannt. Für LDL-C werden Risiko-Schwellenwerte

## ABKÜRZUNGEN

|                |                                                                                  |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABCA1</b>   | ATP-binding cassette subfamily A member 1                                        |
| <b>ABCG5</b>   | ATP-binding cassette subfamily G member 5                                        |
| <b>ABCG8</b>   | ATP-binding cassette subfamily G member 8                                        |
| <b>ANGPTL3</b> | Angiopoietin-like 3                                                              |
| <b>Apo (a)</b> | Apolipoprotein (a)                                                               |
| <b>APOA1</b>   | Apolipoprotein A1                                                                |
| <b>APOA5</b>   | Apolipoprotein A5                                                                |
| <b>APOB</b>    | Apolipoprotein B                                                                 |
| <b>APOC2</b>   | Apolipoprotein C2                                                                |
| <b>APOE</b>    | Apolipoprotein E                                                                 |
| <b>ASCVD</b>   | Atherosklerosebedingte kardiovaskuläre Erkrankung                                |
| <b>CETP</b>    | Cholesterinester-Transferprotein                                                 |
| <b>CREB3L3</b> | cAMP-Responsive Element-binding Protein 3-like Protein 3                         |
| <b>CYP27A</b>  | Sterol-27-Hydroxylase                                                            |
| <b>DHCR24</b>  | 3 Beta-Hydroxysterol Delta 24-Reduktase                                          |
| <b>eGFR</b>    | Errechnete glomeruläre Filtrationsrate                                           |
| <b>FCS</b>     | Familiäres Chylomikronämie-Syndrom                                               |
| <b>FH</b>      | Familiäre Hypercholesterinämie                                                   |
| <b>GPD1</b>    | Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase [NAD+], zytoplasmatisch                       |
| <b>GPIHBP1</b> | Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 |

|                  |                                                    |
|------------------|----------------------------------------------------|
| <b>HDL</b>       | High density lipoproteins                          |
| <b>HDL-C</b>     | HDL-Cholesterin                                    |
| <b>HLP</b>       | Hyperlipoproteinämie                               |
| <b>HTG</b>       | Hypertriglyzeridämie                               |
| <b>LCAT</b>      | Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase               |
| <b>LDL</b>       | Low density lipoproteins                           |
| <b>LDL-C</b>     | LDL-Cholesterin                                    |
| <b>LDLR</b>      | LDL-Rezeptor                                       |
| <b>LDLRAP1</b>   | Low density lipoprotein receptor adaptor protein 1 |
| <b>LIPA</b>      | Lysosomale saure Lipase                            |
| <b>LIPC</b>      | Lipase Member C (Hepatic Lipase)                   |
| <b>LMF1</b>      | Lipase maturation factor 1                         |
| <b>LPA</b>       | Apolipoprotein (a)                                 |
| <b>Lp (a)</b>    | Lipoprotein (a)                                    |
| <b>LPL</b>       | Lipoprotein-Lipase                                 |
| <b>MCS</b>       | Multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom          |
| <b>MTP</b>       | Mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein           |
| <b>NMR</b>       | Nuclear magnetic resonance                         |
| <b>non-HDL-C</b> | non-HDL-Cholesterin                                |
| <b>NPC1</b>      | Niemann-Pick Typ C1                                |
| <b>NPC1L1</b>    | Niemann-Pick C1-like Protein 1                     |
| <b>NPC2</b>      | Niemann-Pick Typ C2                                |
| <b>PCSK9</b>     | Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9           |
| <b>RF</b>        | Risikofaktor                                       |
| <b>SAA</b>       | Serum amyloid A                                    |
| <b>SAR1B</b>     | Secretion-associated Ras related GTPase 1B         |
| <b>SMPD1</b>     | Sphingomyelin Phosphodiesterase 1                  |
| <b>TC</b>        | Gesamtcholesterin                                  |
| <b>TG</b>        | Triglyzeride                                       |
| <b>VLDL</b>      | Very low density lipoproteins                      |
| <b>VLDL-C</b>    | VLDL-Cholesterin                                   |

(Zielwerte) definiert, deren Höhe sich nach dem globalen kardiovaskulären Risiko richtet [1, 2] (**Tab. 1**). Neben konventionellen Referenzbereichen und/oder Entscheidungsgrenzen für weiterführende Diagnostik (LDL-C über 190 mg/dl oder 4,9 mmol/l; TG  $\geq$  400 mg/dl oder 4,5 mmol/l) sollten Laborbefunde daher Angaben der Risiko-Schwellenwerte für die verschiedenen Risikokategorien enthalten.

### Pathogenese der Hyperlipoproteinämien

Sehr häufig treffen wir in der Praxis sekundäre HLP an. Sie treten auf als Folge und im Rahmen von Adipositas, Fehlernährung, Diabetes mellitus, exzessivem Alkoholkonsum, nephrotischem Syndrom, chronischem Nierenversagen, Hypothyreose und unter Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten (orale Kontrazeptiva, Betablocker, Diuretika, Glukokortikoide, Retinoide usw.). Typische Befunde sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Wichtige weiterführende Untersuchungen zum Nachweis oder Ausschluss einer sekundären HLP enthält **Tab. 3**. Bei sekundären HLP ist vorrangig die auslösende Ursache zu behandeln.

Als primäre HLP bezeichnet man HLP mit bekannter oder noch nicht bekannter genetischer Ursache (Übersicht in **Tab. 4**, Details bei [4, 5]). Hinweisend sind ausgeprägte Veränderungen von LDL-C, TG und/oder HDL-C, Xanthelasmen (wenig spezifisch, nur bei jüngeren Patienten verwertbar), Arcus lipoides, Lipaemia retinalis, Xanthome (plan, tendinös, tuberös, eruptiv, palmar; können aber auch fehlen [6]), Gelenkbeschwerden (Präzipitation von Cholesterinkristallen in der Synovialflüssigkeit) und abdominelle Beschwerden (Pankreasaffektionen bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, HTG).

### Basisdiagnostik

Empfehlungen zur Lipoprotein-Analytik wurden von der European Atherosclerosis Society (EAS) und der European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) veröffentlicht. Sie verfolgen auch das Ziel, die Lipidstoffwechsel-Diagnostik besser zu standardisieren und machen dazu auf die aktuell vorhandene Messunsicherheit aufmerksam [7].

Diesen Empfehlungen zufolge besteht die Basisdiagnostik (**Tab. 5**) aus der Messung von Cholesterin, TG, LDL-C und HDL-C. Aus den Ergebnissen kann non-HDL-C errechnet und mit ausgedruckt werden. Die Basisdiagnostik ist Bestandteil der Abschätzung des globalen kardiovaskulären Risikos. Nach aktueller europäischer Leitlinie ist diese indiziert bei Männern im Alter von 40 Jahren und mehr, bei Frauen von 50 Jahren und mehr oder post-menopausalen Frauen [1, 2].

Indikationen für eine Risikoabschätzung und/oder Basisdiagnostik für alle Personen unter 40 Jahren oder Frauen unter 50 Jahren werden in den Leitlinien nicht genannt. In Deutschland haben Erwachsene ab dem vollendeten 35. Lebensjahr alle 3 Jahre Anspruch auf eine allgemeine Vorsorgeuntersuchung (Check-up 35). Personen zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr dürfen diese Untersuchung nur einmalig in Anspruch nehmen. Der Check-up 35 erlaubt seit 2018 die Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und TG [8]. Es ist deshalb schwer erklärlich, warum bei rund 80 % der Cholesterinbestimmungen LDL-C auch aktuell nicht gleichzeitig angefordert wird [9].

Die Erhebung eines Lipidstatus ist bisher in Deutschland nicht Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter [10]. In den Vereinigten Staaten wurde ein universelles Screening im Alter zwischen 9 und 11 Jahren und später im Alter von 17 bis 21 Jahren vorgeschlagen [11, 12]. Eine Orientierung für Deutschland bietet die inzwischen nicht mehr gültige deutsche S2K-Leitlinie „Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, Diagnostik und Therapie“ (AWMF Registernummer 027–068 Klassifikation S2k Stand: 30.09.2015, gültig bis 29.09.2020): „Bei anamnestischen Hinweisen auf eine möglicherweise in der Familie vorliegende, erbliche Form der Hyperlipidämie (...) sollte in jedem Lebensalter, in der Regel ab dem 2. Lebensjahr, eine Lipidbestimmung angeboten werden. Unabhängig von der Familienanamnese sollte bei jedem Kind oder Jugendlichen einmalig eine Cholesterinbestimmung (Gesamtcholesterin, auch postprandial mög-

**Tab. 1** Leitliniengerechte Risikostratifizierung und Festlegung der Therapieziele für LDL-C, non-HDL-C und Apolipoprotein B [1, 2].

| Risikokategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ziel- bzw. Referenzwerte                         |                             |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | LDL-C                                            | non-HDL-C                   | Apolipoprotein B |
| <b>Extrem hohes Risiko</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |                             |                  |
| Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 2 Jahren nach Indexereignis trotz Therapie mit Statin in maximal tolerierter Dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | < 40 mg/dl<br>(1,0 mmol/l) UND<br>≥ 50 % Senkung |                             |                  |
| <b>Sehr hohes Risiko</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |                             |                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Dokumentierte ASCVD (klinisch oder Bildgebung, z. B. signifikante Plaque in A. carotis oder A. femoralis)</li> <li>Diabetes mellitus mit Endorganschäden (z. B. Proteinurie) oder ≥ 3 RF oder Typ 1-Diabetes mellitus &gt; 20 Jahre</li> <li>eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> weiteren RF</li> <li>FH mit mind. 1 prominenten</li> <li>SCORE-Risiko je nach Altersgruppe</li> </ul> | < 55 mg/dl<br>(1,4 mmol/l) UND<br>≥ 50 % Senkung | < 85 mg/dl<br>(2,2 mmol/l)  | 65 mg/dl         |
| <b>Hohes Risiko</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                  |                             |                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1 prominenter RF: Gesamtcholesterin &gt; 310 mg/dl (8 mmol/l), LDL-C &gt; 190 mg/dl (4,9 mmol/l), RR ≥ 180/110 mmHg</li> <li>FH ohne weitere RF</li> <li>Diabetes mellitus ohne Organschäden seit ≥ 10 Jahren oder mit zusätzlichem RF</li> <li>eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>SCORE-Risiko je nach Altersgruppe</li> </ul>                                                | < 70 mg/dl<br>(1,8 mmol/l) UND<br>≥ 50 % Senkung | < 100 mg/dl<br>(2,6 mmol/l) | 80 mg/dl         |
| <b>Moderates Risiko</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |                             |                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes mellitus &lt; 10 Jahre bei jungen Patienten (Typ 1-DM &lt; 35 Jahre; Typ-2-DM &lt; 50 Jahre), ohne weitere RF</li> <li>SCORE-Risiko je nach Altersgruppe</li> </ul>                                                                                                                                                                                                              | < 100 mg/dl<br>(2,6 mmol/l)                      | < 130 mg/dl<br>(3,4 mmol/l) | 100 mg/dl        |
| <b>Niedriges Risiko</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |                             |                  |
| SCORE-Risiko je nach Altersgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | < 116 mg/dl<br>(< 3,0 mmol/l)                    |                             |                  |

Abkürzungen: ASCVD: atherosklerosebedingte kardiovaskuläre Erkrankung; RF: Risikofaktor; LDL-C: LDL-Cholesterin; FH: familiäre Hypercholesterinämie; eGFR: glomeruläre errechnete Filtrationsrate

lich) im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung (vorzugsweise im Vorschulalter bei der U9) angeboten werden.“ Die Empfehlung ist insofern sinnvoll, als durch eine frühzeitige Behandlung den vaskulären Komplikationen der FH vorgebeugt werden kann [13]. Allerdings ist die Beschränkung auf das Gesamtcholesterin labormedizinisch nicht zu rechtfertigen, weil aus ihm nur bedingt auf das LDL-C geschlossen werden kann und weil erhöhte TG übersehen werden können. Das gilt auch für die bei der J1-Untersuchung (12–14 Jahre) angebotene und scheinbar kaum genutzte Cholesterinmessung.

Nach Ansicht der Autoren dieser Arbeit besteht eine „kurative“ Indikation (Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen) zur Durchführung einer Basisdiagnostik in jedem Alter bei anamnestischen Hinweisen auf erbliche Formen der HLP, vorzeitigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, Vorliegen von atherosklerosebedingten Erkrankungen beim Patienten und bei Vorliegen der in **Tab. 1** genannten Risikofaktoren.

#### INFOBOX 1

##### Remnants

Die Terme TG [mg/dl]/5 bzw. TG [mmol/l]/2,2 aus der Friedewald-Formel wurden in der Literatur auch als Approximation für ein sogenanntes „Remnant-Cholesterin“ benutzt [26]. Das ist aber irreführend [27]. Remnants sind Lipoproteine, die nach der hydrolytischen Spaltung der TG in Chylomikronen und VLDL übrigbleiben und die dann durch rezeptorvermittelte Endozytose bevorzugt in Leberzellen aufgenommen werden. Nicht alle VLDL sind damit Remnants und Remnants zirkulieren auch als IDL (*intermediate density lipoproteins*) oder „leichte“ LDL. Die Messungen der Remnant-Konzentration ist schwierig und gelingt am ehesten noch mit komplizierten Varianten der Ultrazentrifugation.

#### Merke

**Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf Fettstoffwechselstörungen besteht aus der Messung von Cholesterin, TG, LDL-C und HDL-C. Sie ist Bestandteil der Abschätzung des globalen kardiovaskulären Risikos. Sie kann bei Erwachsenen ab dem vollendeten 35. Lebensjahr alle 3 Jahre im Rahmen der allgemeinen Vorsorgeuntersuchung**

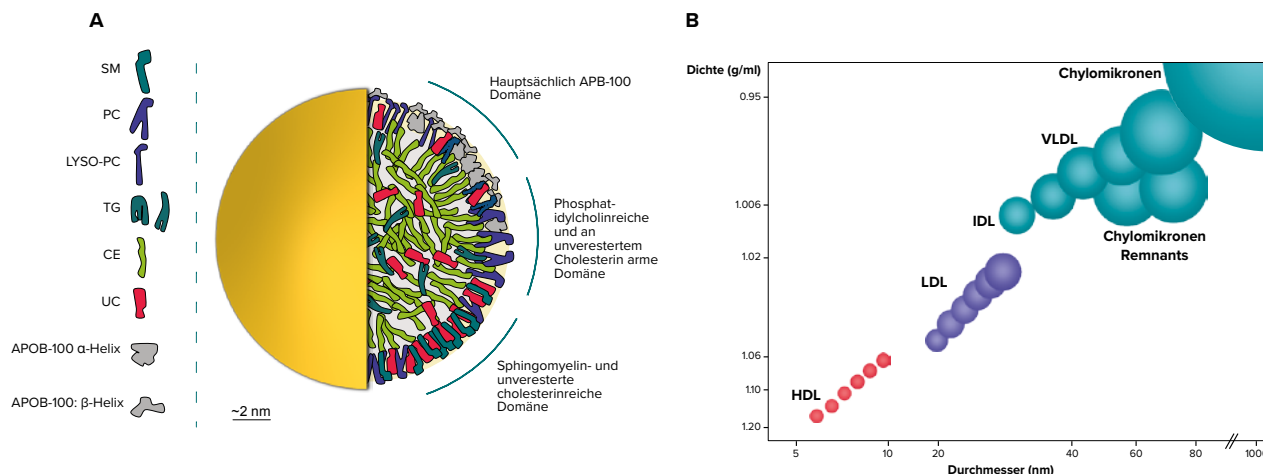


**Abb. 1** Lipoproteine des Plasmas. Mit Ausnahme der freien Fettsäuren (Bindung an Albumin) werden Lipide (Cholesterin, TG, Phospholipide) im Blut von Lipoproteinen transportiert. Sowohl Lipid- als auch Proteinbestandteile werden zwischen den Lipoproteinklassen ausgetauscht; im Plasma unterliegt die Struktur der Lipoproteine daher andauernden Modifikationen. **A** Struktur der LDL als Beispiel für den Aufbau von Lipoproteinen. Sie bestehen aus einer Hülle von Proteinen (Apolipoproteine), Phospholipiden und freiem Cholesterin. Im Kern der Lipoproteine befinden sich TG und Cholesterinester. Die Cholesterinester können die Lipoproteine nur mit Hilfe sogenannter Transferproteine verlassen. SM: Sphingomyelin, PC: Phosphatidylcholin, Lyso-PC: Lyso-Phosphatidylcholin, TG: Triglyzerid, CE: Cholesterinester, UC: nicht-verestertes (freies) Cholesterin (nach Daten aus [92]). **B** Die Lipoproteine unterscheiden sich in ihren physikochemischen Eigenschaften wie Dichte, Partikelgröße und Ladung. Eine brauchbare Einteilung der Lipoproteine erfolgt anhand der hydratisierten Dichte. Hauptklassen sind die Chylomikronen (CM), Very Low Density Lipoproteins (VLDL), Intermediate Density Lipoproteins (IDL), Low Density Lipoproteins (LDL) und High Density Lipoproteins (HDL); alle Klassen sind heterogen und können in Subklassen aufgetrennt werden. Jede Hauptklasse enthält alle Lipide, jedoch in unterschiedlichen Anteilen. Die Apolipoproteine stabilisieren die Struktur und steuern zusammen mit Enzymen und Zelloberflächen-Rezeptoren den Stoffwechsel der Lipoproteine. LDL enthalten nur ein Molekül Apo B pro Partikel. Die anderen Lipoproteine enthalten mehr als ein Apolipoprotein. Quelle: Kassner U, Steinhagen-Thiessen E. Lipoproteinklassifikation und Zusammensetzung der Lipoproteine. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.), Harrisons Innere Medizin. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. doi:10.1055/b000000107 [rerif]

### HINTERGRUND: WIE ZUVERLÄSSIG IST DIE BESTIMMUNG DES LDL-C ?

Wie alle Laborwerte unterliegt auch das LDL-C methodisch bedingten Abweichungen. Der gesamte Fehler eines gemessenen Wertes setzt sich aus 2 Komponenten zusammen, nämlich einem zufälligen (Impräzision) und einem systematischen Fehler (Bias) [28]. Der zufällige Fehler bezeichnet Schwankungen des Messwerts um einen Mittelwert innerhalb eines Labors und bei Verwendung derselben Methode und wird oft als empirisch geschätzte Standardabweichung der Messwerte vom Mittelwert ausgedrückt. Davon abgeleitet ist der Variationskoeffizient (VK), der definiert ist als Quotient der Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert. Der systematische Fehler gibt die Abweichung einer Methode vom Sollwert einer Referenzmethode an (Richtigkeit) und ließe sich durch „richtige“ Methodenwahl und Kalibrierung theoretisch ausschalten. Der Gesamtfehler wird häufig berechnet aus: Bias [%] + 1,96·VK [%].

In Deutschland wird seit 2008 in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) der Gesamtfehler in einzigen Größe zusammengefasst: dem quadratischen Mittelwert der Messabweichung (**Abb. 2**) [29]. Auch wenn Labor und Methode unverändert bleiben und im Mittel tatsächlich absolut „richtige“ Werte lieferten, ist die zufällige Streuung von Messwerten nie ganz vermeidbar und bei der Interpretation von Laborergebnissen in Rechnung zu stellen.

Klinisch relevantes Beispiel: Beträgt die Standardabweichung einer Messung des LDL-C nur 5 mg/dl (0,13 mmol/l), entsprechend einem VK von 5 % bei einem Mittelwert von 100 mg/dl (2,6 mmol/l), so kann erst eine Differenz von 10 mg/dl (0,26 mmol/l, Standardabweichung mal 2) und mehr als Veränderung interpretiert werden. Es

ist daher fraglich, ob die eng beieinanderliegenden Zielwerte für LDL-Cholesterin von 55 mg/dl (1,4 mmol/l) und 70 mg/dl (1,8 mmol/l) bei Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko (**Tab. 1**) mit Einzelmessungen immer gut voneinander zu unterscheiden sind [22] (und ähnlichen Formeln).

Die Bestimmung des LDL-C nach Friedewald ist im üblichen Konzentrationsbereich ebenso richtig und präzise wie andere Methoden und damit in den meisten Fällen als Grundlage für die Therapieentscheidung und -überwachung ausreichend. Sie soll bei HTG nicht angewendet werden. Bei sehr niedrigem LDL-C liefert die Friedewald-Formel falsch niedrige Werte [24, 30], was durch Verwendung modifizierter Formeln vielleicht umgangen werden kann [24].

Die heute meist angebotenen, sogenannten „direkten und homogenen“ Methoden für LDL-C vermindern den Aufwand im Labor, weil alle Analyseschritte automatisiert sind [22]. Sie sind aber der Friedewald-Formel („homogenes“ HDL-C vorgeschaltet) kaum überlegen. Insbesondere sind sie ähnlich störanfällig gegenüber hohen TG [7]. Vorsicht ist auch bei der Interpretation von Lipidbefunden geboten, wenn atypische Lipoproteine vorliegen (HTG), Typ III-HLP, Leber- und Nierenerkrankungen [31, 32]. In solchen Zweifelsfällen kommen Abweichungen des LDL-C von der Referenzmethode um bis zu ± 30 % vor [7, 33, 34]. Sinnvollerweise werden Lipoproteine dann mittels Elektrophorese oder Ultrazentrifugation getrennt und bestimmt.

Für das Monitoring von Patienten mit lipidsenkender Therapie sollten Labor und Messmethode beibehalten werden, weil systematische Fehler zu deutlichen Unterschieden führen können. Unterschiede durch die Zusammenarbeit mit verschiedenen Laboren, Wechsel des Patienten zwischen Krankenhaus und Praxis oder

Methodenwechsel innerhalb eines Labors können Ursachen für klinisch unplausible Änderungen des LDL-C sein. Deswegen wird idealerweise die Messmethode mit dem Befund ausgewiesen. Bei Messergebnissen nahe an Entscheidungsgrenzen sollen die Messungen wiederholt und Mittelwerte der Doppelmessungen verwendet werden.

Ein wesentlicher Grund für den noch immer hohen Gesamtfehler bei der Bestimmung des LDL-C ist aktuell weniger die mangelnde Präzision, dafür sind es aber umso mehr die systematischen Abweichungen zwischen den Methoden. Dieses Problem kann durch Ringversuche, wie sie in Deutschland durchgeführt werden, nicht beseitigt werden, denn ein Ringversuch wird als bestanden gewertet, wenn der im teilnehmenden Labor ermittelte Messwert den methoden- bzw. gerätespezifischen Sollwert innerhalb vorgegebener Grenzen „trifft“, wodurch die systematische Abweichung einer Methode nicht auffällig wird. Es wird daher künftig darauf zu drängen sein, dass die Lieferanten von Geräten und Chemikalien ihre Verfahren rigoros mit einer anerkannten Referenzmethode, wie zum Beispiel der  $\beta$ -Quantifikation [16], abgleichen.

**(„Check-up 35“) auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen in Anspruch genommen werden. Die Erhebung eines Lipidstatus im Kindesalter ist bisher in Deutschland nicht Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen, wird von den Autoren aber als notwendig erachtet.**

#### LDL-Cholesterin (LDL-C)

Zwei Drittel bis drei Viertel des zirkulierenden Cholesterins werden mit den LDL transportiert (**Abb. 1**) und der Cholesteringehalt der LDL (LDL-C) wird für deren Quantifizierung genutzt. LDL sind konzentrationsabhängige Ursachen der Atherosklerose [14], das LDL-C ist primäre Zielgröße für die Behandlung. Sehr hohe Konzentrationen der LDL weisen auf eine FH hin [4, 5, 15].

LDL-C kann bestimmt werden nach Trennung der Lipoproteine mittels Ultrazentrifugation (Referenzmethode ist die  $\beta$ -Quantifikation [16]), mit quantitativer Lipoprotein-Elektrophorese [17, 18], Kernspin-Resonanz [19], „direkten“ Fällungsmethoden (die LDL, aber nicht die VLDL werden ausgefällt [20, 21], „direkten“ homogenen Methoden (Prinzip siehe **Tab. 6**) [22] und mit „indirekter“ Berechnung nach Friedewald [23] oder mit verwandten Vorschriften [24, 25] aus Gesamtcholesterin, TG und HDL-C (**Tab. 6**).

#### Merke

**Die Konzentration der LDL wird über ihren Gehalt Cholesterin gemessen (LDL-C). LDL sind ursächlich und konzentrationsabhängig mit der Entwicklung von Atherosklerose verknüpft. Die Referenzmethode für die Messung des LDL-C ist die  $\beta$ -Quantifikation. Alternativen sind quantitative Lipoprotein-Elektrophorese oder Kernspin-Resonanz-Spektroskopie. Im klinischen Labor wird LDL-C aktuell zumeist mit „direkten“ homogenen Methoden oder „indirekter“ Berechnung nach Friedewald ermittelt. Die Friedewald-Formel soll nicht angewendet werden bei Hypertriglyceridämie, postprandial entnommenen Proben und Typ III-HLP. Noch immer kann sich die Wertelage für LDL-C erheblich von Labor zu Labor unterscheiden. Für**

**die Beobachtung von Verläufen sollten Labor und Messmethode beibehalten werden, solange die Hersteller von Geräten und Reagenzien noch keine zufriedenstellende Standardisierung erreicht haben.**

#### HDL-Cholesterin (HDL-C)

HDL-C fällt an nach Trennung der Lipoproteine mittels Ultrazentrifugation (Referenzmethode ist die  $\beta$ -Quantifikation [16]), bei quantitativer Lipoprotein-Elektrophorese [17, 18] und bei Kernspin-Resonanz [19]. Früher wurden zur Bestimmung des HDL-C die Apo B-enthaltenden Lipoproteine mit Polyanionen ausgefällt. Bei der heute verwendeten „homogenen“ Bestimmung des HDL-C werden non-HDL-Lipoproteine in Lösung komplexiert und dann das nicht komplexierte Cholesterin als HDL-C gemessen. In der Tendenz fällt aus unbekannten Gründen das „homogen“ bestimmte HDL-C etwas höher aus als das HDL-C nach Fällung der Apo B-enthaltenden Lipoproteine.

Die isolierte Verminderung des HDL-C kommt vor, ist aber selten. Niedriges HDL-C findet man meist gemeinsam mit hohen TG, sowohl bei primären HLP oder als Bestandteil des metabolischen Syndroms. Ein erniedrigtes HDL-C ( $< 40$  mg/dl oder 1 mmol/l) ist ein Risikomarker für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK), bisher aber kein therapeutisches Ziel.

Der Zusammenhang zwischen HDL-C und dem Risiko ist nicht linear; steigt das HDL-C über etwa 60 mg/dl (1,6 mmol/l) an, so ist keine weitere Verbesserung der Prognose mehr zu erkennen [35–37]. Studien zeigen sogar, dass sehr hohe Konzentrationen des HDL-C wieder mit einer Zunahme des Risikos für Atherosklerose oder die Gesamtmortalität einhergehen [37–39]. Auch sind die HDL – entgegen einer früher weit verbreiteten Annahme – bei Patienten mit hohem Risiko (Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz oder bestehende KHK) nicht mehr „protektiv“ [37, 40–44], also „dysfunktional“. Aus diesen Gründen raten wir von der Bildung von Quotienten aus LDL-C oder Gesamtcholesterin und HDL-C dringend ab. Die biologischen Aufgaben der HDL sind so vielfältig, dass es keinen einfachen Surrogat-Parameter für die Funktionalität der HDL gibt [37]. Eine der Funktionen der HDL ist die Vermittlung eines Effluxes von freiem Cholesterin aus Zellen. Diese Funktion lässt sich in Zellkultur im Forschungslabor ermitteln. Sie ist auch mit der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [45].

Ein neuer und praktikabler Ansatz könnte die gleichzeitige Bestimmung von HDL-C und SAA sein. SAA ist ein Akutphase-Protein und gehört wie das C-reaktive Protein zur Familie der Pentraxine. Im Blut ist es nahezu vollständig mit den HDL assoziiert. Steigt das SAA an, so könnte es zu einer „Inaktivierung“ der HDL kommen. Setzt man HDL-C und SAA in Relation, könnte ein Index für die Funktionalität der HDL abgeleitet werden (**Abb. 3**, [41], **Tab. 7**).

Versuche, durch die therapeutische Anhebung des HDL-C eine Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse zu bewirken, sind bisher enttäuschend verlaufen [37], vor allem dann, wenn das LDL-C gut eingestellt war. Zum Beispiel erhöhen Hemm-

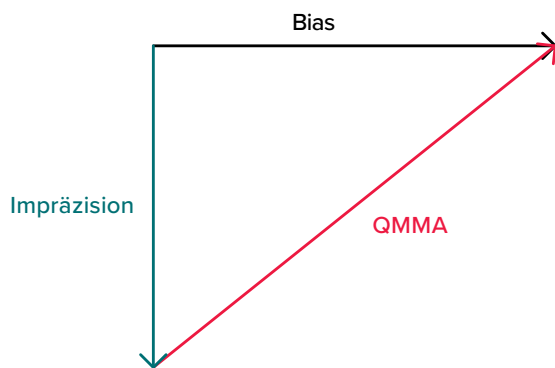


**Abb. 2** Zusammenfassung des Gesamtfehlers einer klinisch-chemischen Bestimmung als quadratischer Mittelwert der Messabweichung [29]. Dem Modell liegt zugrunde, dass die Impräzision und das Bias gemeinsam berücksichtigt werden. Das Ausmaß der Streuung und das Bias werden als 2 Schenkel eines rechtwinkligen Dreiecks angesehen, und der quadratische Mittelwert der Messabweichung (QMMA) ist die Hypotenuse.

stoffe des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) zwar das HDL-C, senken aber die Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse nicht [46–48]. Eine sehr aktuelle Übersicht über den Stand des Wissens zu den HDL findet sich bei Eckardstein et al. [37].

#### Merke

**Niedriges HDL-C findet man meist gemeinsam mit hohen TG, sowohl bei primären HLP oder als Bestandteil des metabolischen Syndroms. Die isolierte Verminderung des HDL-C kommt vor, ist aber selten. Der Zusammenhang zwischen HDL-C und Risiko ist nicht linear; steigt das HDL-C über etwa 60 mg/dl (1,6 mmol/l) an, so ist keine weitere Verbesserung der Prognose mehr zu erkennen. Die Errechnung von Quotienten aus Cholesterin oder LDL-C einerseits und HDL-C andererseits ist obsolet. Ein Erniedrigtes HDL-C (< 40 mg/dl oder 1 mmol/l) ist ein Risikomarker für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK), bisher aber kein therapeutisches Ziel.**

#### Triglyzeride (TG)

Hohe TG (> 150 mg/dl, 1,8 mmol/l) treten meist sekundär als Folge von metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, Alkoholabusus und anderen Grunderkrankungen auf (Tab. 2). Auch genetische Faktoren beeinflussen die TG. Am häufigsten sind polygene Formen der HTG [49], die klinisch als familiär kombinierte HLP oder familiäre HTG in Erscheinung treten können. Seltener sind monogene, meist starke HTG, die das Risiko für die Entwicklung akuter Pankreatitiden deutlich erhöhen (Tab. 4) [49]. TG können Teil des sogenannten „atherogenen Lipoprotein-

#### INFOBOX 2

##### Korrektur des LDL-C um Cholesterin in Lp(a)

korrigiertes LDL-C (mmol/L) = LDL-C (mmol/L) – 0,0078 Lp(a) (mg/dl) oder

korrigiertes LDL-C (mmol/L) = LDL-C (mmol/L) – 0,078 Lp(a) (mg/l)

korrigiertes LDL-C = gemessenes LDL-C – 0,3 × Lp(a) [mg/dl]  
korrigiertes LDL-C = gemessenes LDL-C – 0,03 × Lp(a) [mg/l]

**Tab. 2** Sekundäre Hyperlipoproteinämien und Faktoren mit Einfluss auf den Lipidstoffwechsel.

| Grunderkrankung                        | LDL-C | Tri-glyzeride | HDL-C |
|----------------------------------------|-------|---------------|-------|
| <b>Endokrinologie und Stoffwechsel</b> |       |               |       |
| Hypothyreose                           | ↑↑    | ↔, ↑          | ↔     |
| Diabetes mellitus                      | ↔     | ↑↑            | ↓     |
| Akromegalie                            | ↔     | ↑             | ↑     |
| Wachstumshormon-mangel                 | ↑     | ↔             | ↓     |
| Hyperkortisolismus (M. Cushing)        | ↑     | ↑             | ↔     |
| Adipositas                             | ↔     | ↑             | ↓     |
| Schwangerschaft                        | ↑↑    | ↑             | ↑     |
| <b>Nierenerkrankungen</b>              |       |               |       |
| Nephrotisches Syndrom                  | ↑↑    | ↑             | ↔     |
| Niereninsuffizienz                     | ↔, ↑  | ↑↑            | ↔, ↓  |
| Nierentransplantation                  | ↑↑    | ↑             | ↔     |
| <b>Lebererkrankungen</b>               |       |               |       |
| Nichtalkoholische Steatos              | ↔     | ↑↑            | ↓     |
| Cholestase                             | ↑     | ↑             | ↓     |
| Hepatitis                              | ↔, ↑  | ↑             | ↓     |
| Leberzirrhose                          | ↓     | ↓             | ↓     |
| <b>Sonstige Erkrankungen</b>           |       |               |       |
| Alkoholismus                           | ↔     | ↑             | ↑     |
| Anorexie                               | ↑     | ↔             | ↔, ↓  |
| HIV                                    | ↑     | ↑             | ↓     |
| Infektionen, Sepsis                    | ↓↓    | ↓↓            | ↓↓    |
| Autoimmunerkrankungen                  | ↑     | ↑             | ↓↓    |
| <b>Medikamente</b>                     |       |               |       |
| Östrogene                              | ↓     | ↑↑            | ↑     |
| Tamoxifen                              | ↓     | ↑↑            | (↑)   |
| Gestagene                              | ↑↑    | ↓             | ↓↓    |
| Androgene                              | ↑     | ↑             | ↓↓    |
| Corticosteroide                        | ↑     | ↑             | ↑↑    |
| Cyclosporin A                          | ↑     | ↑             | ↑↑    |
| Tacrolimus                             | ↔     | ↑             | ↑↑    |
| Mycophenolat                           | ↔     | ↔             | ↔     |
| Retinoide                              | ↑     | ↑↑            | ↓     |
| Antihypertensive (β-Blocker, Thiazide) | ↑     | ↑↑            | ↔     |
| Antipsychotika                         | ↔     | ↑             | ↔     |
| HIV-Proteasehemmer                     | ↑     | ↑↑            | ↓↓    |

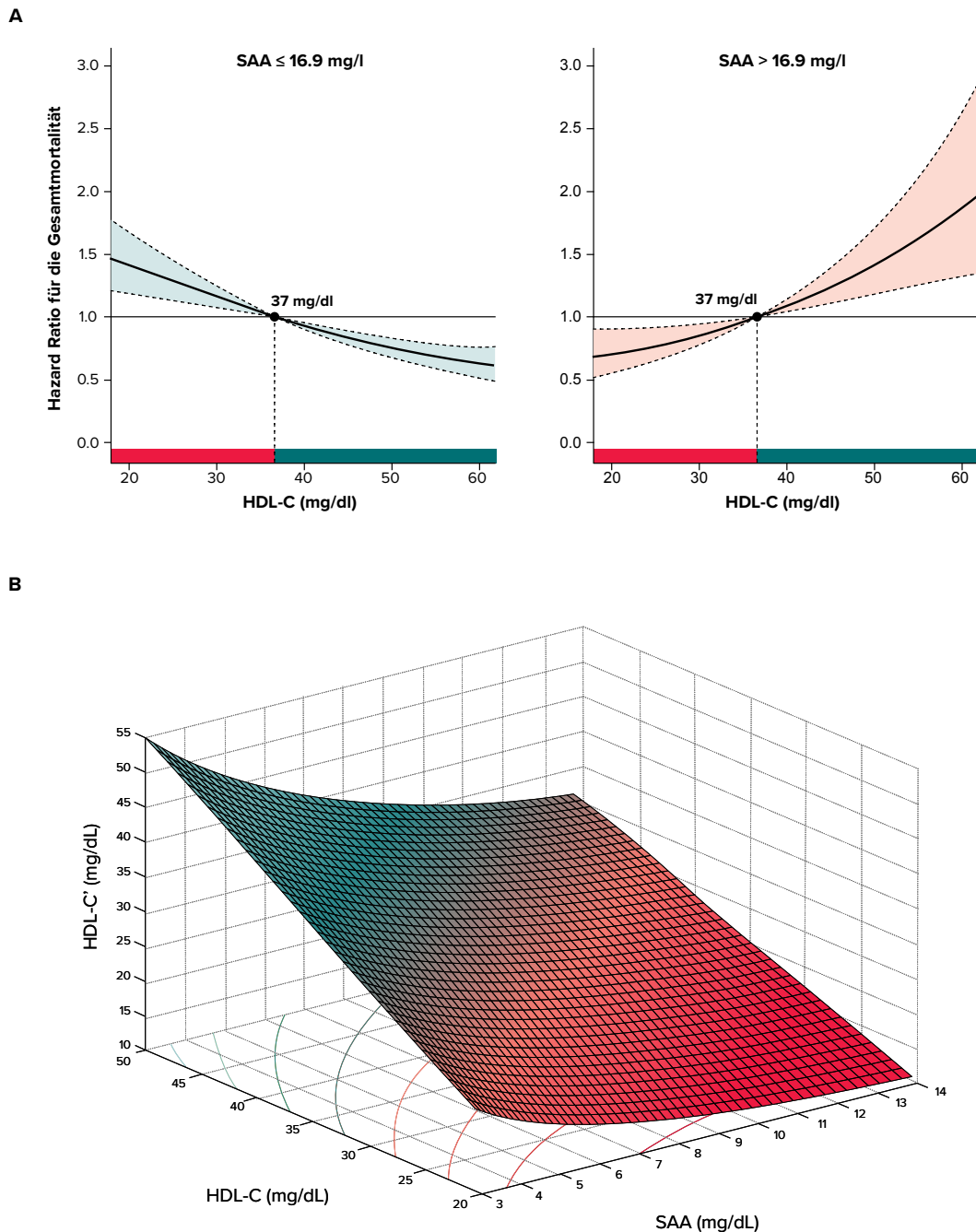


**Abb. 3** Ableitung eines „funktionellen“ HDL-C (HDL-C) aus der Messung von HDL-C und SAA. **A** Gesamt mortalität in Abhängigkeit von HDL-C bei Teilnehmern der LURIC-Studie („Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health“) mit niedrigem ( $\leq 16,9$  mg/l, 8. Perzentil) und hohem ( $> 16,9$  mg/l) SAA. Die durchgezogenen Linien stellen die Hazard-Funktionen dar, gestrichelte Linien die jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle. Als Referenz wurde der Median von HDL-C (37 mg/dl, 0,96 mmol/l) gewählt (Hazard Ratio = 1,0). Adjustiert für Alter, Geschlecht, akutes Koronarsyndrom, Friesinger-Score, Body-Mass-Index, glykiertes Hämoglobin, Rauchen, lipidsenkende Therapie, Cystatin C, hsCRP und den mittleren systolischen Blutdruck. Grün eingefärbt ist der Bereich von HDL-C mit Hazard Ratios  $< 1$ , rot der Bereich mit Hazard Ratios  $> 1$ . Die kardiovaskuläre Mortalität verhält sich gleichsinnig (nicht gezeigt). Nach Daten aus [41]. **B**. Dreidimensionales Nomogramm zur Ermittlung des „funktionellen HDL-C (HDL-C)“ aufgrund der Messungen von HDL-C und SAA. Nach Daten aus [41].

Phänotyps“ (hohe TG, niedriges HDL-C, Verschiebung in der Verteilung der LDL-Subfraktionen zugunsten kleiner, dichter LDL) sein [50]. HTG werden in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt: leicht bis mäßig: 150–500 mg/dl (1,7– 5,7 mmol/l), schwer 500–885 mg/dl (5,7–10,0 mmol/l), sehr schwer  $> 885$  mg/dl  $> 10,0$  mmol/l).

Genetische Untersuchungen legen nahe, dass die TG auch kausal in die Entwicklung von Atherosklerose involviert sind [51–54]. Es ist aber offen, ob alle TG-reichen Lipoproteine ähnlich atherogen sind. Möglicherweise ist die Atherogeni-

tät TG-reicher Lipoproteine mit Remnants (siehe Infobox 1) aus dem inkompletten Abbau der Chylomikronen und/oder VLDL assoziiert [55, 56]. Eine bisher wenig beachtete Beobachtung ist, dass der Gehalt der LDL an TG (LDL-TG) womöglich das Atherosklerose-Risiko besser abbildet als das LDL-C (**Abb. 4**); [57–59].

Die Effekte der medikamentösen Senkung hoher TG auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Statintherapie sind vermutlich gering. Damit sollte jedwede Behandlung von Patienten mit erhöhten TG primär auf die Senkung des

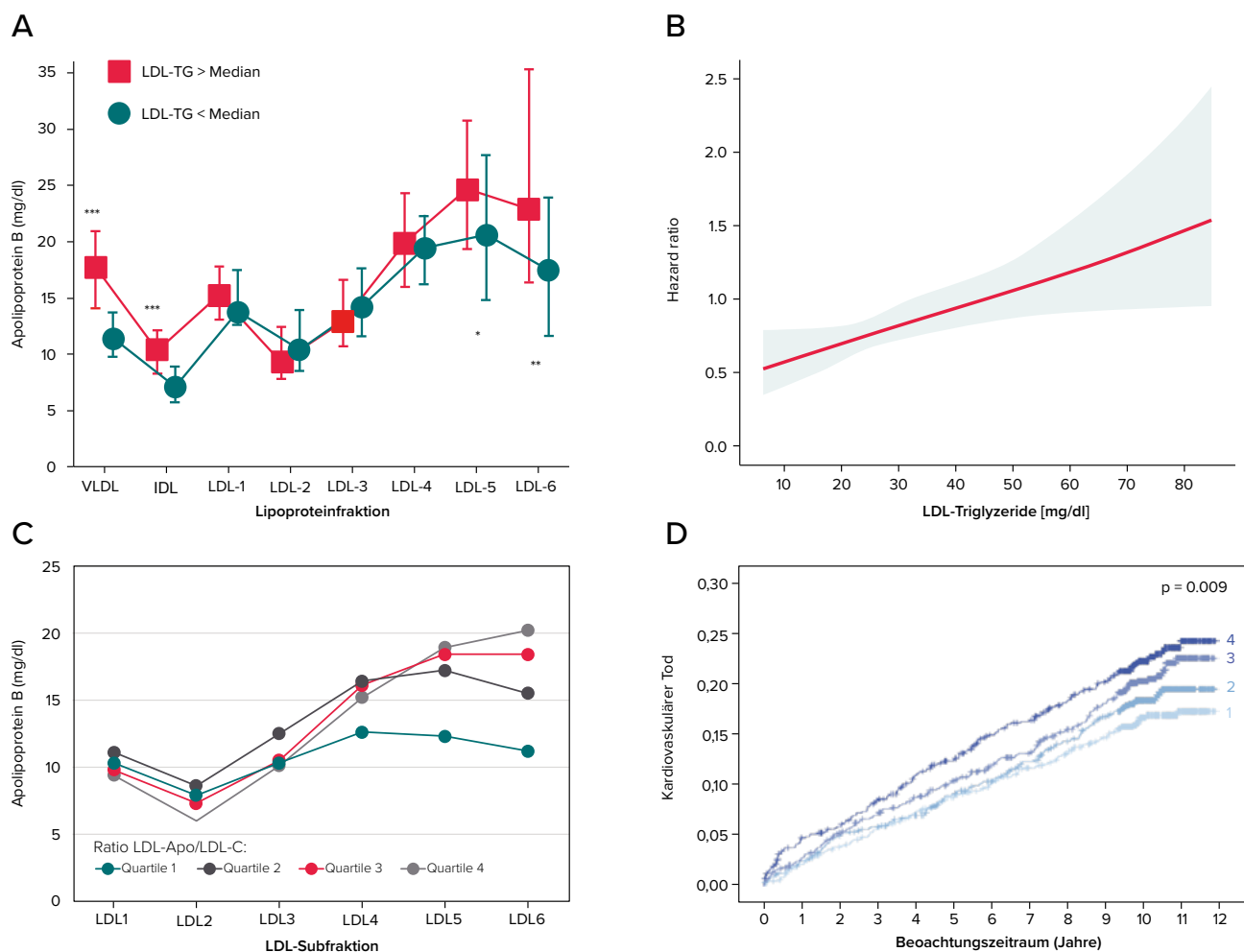


**Abb. 4** LDL-TG, LDL-Apo-B/LDL-C-Verhältnis, LDL-Subfraktionen und kardiovaskuläre Mortalität. **A.** Mediane (25. und 75. Perzentilen) der Konzentrationen der Apo-B-enhaltenden Lipoproteine, gemessen nach sequenzieller Ultrazentrifugation [93] bei Patienten mit erhöhter Nüchternglukose, gestörter Glukosetoleranz oder Typ 2-Diabetes mellitus (n = 114) [57]. Das Kollektiv wurde in Gruppen mit LDL-TG über und unter dem Median (54,4 mg/dl) eingeteilt. Die Dichte der Subfraktionen nimmt von links nach rechts zu (VLDL, < 1,006 kg/l; IDL, 1,006–1,019 kg/l; LDL1, 1,019– 1,031 kg/l; LDL2, 1,031–1,034 kg/l; LDL3, 1,034–1,037 kg/l; LDL4, 1,037–1,040 kg/l; LDL5, 1,040–1,044 kg/l; LDL6, 1,044–1,063 kg/l). LDL5 und LDL6 werden als dichte LDL betrachtet. Patienten mit höheren LDL-TG haben mehr dichte LDL als Patienten mit niedrigen LDL-TG. \* p < 0,05. Nach Daten aus [57]. **B.** Hohe LDL-TG sind in der LURIC-Studie („Ludwigshafen Risk Factor and Cardiovascular Health“) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität assoziiert. Nach Daten aus [58]. **C.** Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen Apo B-enhaltender Lipoproteine, gemessen mit sequenzieller Ultrazentrifugation [93], bei Patienten mit erhöhter Nüchternglukose, gestörter Glukosetoleranz, Typ 2-Diabetes mellitus oder KHK (n = 282) [57]. Das Kollektiv wurde in Quartilen mit aufsteigenden Verhältnissen von Apo B zu Cholesterin (LDL-Apo B/LDL-C) eingeteilt. Der Anteil von kleinen, dichten LDL nimmt parallel zum LDL-Apo B/LDL-C zu. Nach Daten aus [58]. **D.** Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskuläre Mortalität in Quartilen (1–4) von LDL-apo B/LDL-C in der LURIC-Studie (n = 3291). P = 0,009 im Log-Rang-Test. Nach Daten aus [82].

LDL-C zum Zielwert abstellen [49, 56]. Schwere und sehr schwere HTG werden behandelt, um dem Auftreten von Pan-  
kreatitiden vorzubeugen.

Bei hohen TG gilt es, labormedizinische Besonderheiten zu beachten. Die Bestimmung des LDL-C mit der Friedewald-  
Formel soll in folgenden Fällen nicht angewendet werden: bei TG 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l); wenn sich in der Probe Chylomikronen befinden, also in postprandialen Proben; bei Typ I- oder Typ V-HLP nach Fredrickson [60] oder wenn eine Typ III-HLP vorliegt. Auch die heute als Alternative zur Friedewald-  
Formel angebotenen, sogenannten „direkten“ homogenen Methoden zur Messung von LDL-C sind störanfällig gegenüber hohen TG.

Bei schweren HTG ist eine genetische Abklärung zu erwägen (Tab. 4). Zur Erhöhung der „Vortest-Wahrscheinlichkeit“ kann der „FCS“-Score (Tab. 10) [61] herangezogen werden, der hinreichend sensitiv und spezifisch ist [62]. Es ist nicht möglich, eine monogene HTG („FCS“) von einer polygenen HTG, „MCS“ (auch „multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom“) anhand der Laborwerte zu unterscheiden [49, 61]. Denn bei beiden Entitäten akkumulieren in variablem Ausmaß auch VLDL, und nicht nur Chylomikronen, sodass die Bezeichnung „Chylomikronämie-Syndrom“ irreführend ist. Insbesondere sollte die Diagnose nicht an den Nachweis von Chylomikronen geknüpft werden, der ohnehin im klinischen Labor bestenfalls qualitativ (Kühlschranktest und Elektrophorese), jedoch nicht standardisiert und zuverlässig erfolgen kann. Ein Ansatz, Chylomikronen zu messen, be-

### INFOBOX 3

#### Mögliche Indikationen für die Messung von Lp(a)

- 1) Messung von Lp(a) zur Verfeinerung der Risikoeinschätzung für:
  - a) Patienten mit moderatem und hohem Risiko aufgrund der Leitlinie der ESC und EAS (Tab. 1).
  - b) Patienten mit Progression von atherosklerosebedingten Gefäßerkrankungen trotz LDL-C < 55 mg/dl (etwa 2 mmol/l). Bei erhöhtem Lp(a) könnte eine Indikation für die Aufnahme einer LDL-Apherese bestehen.
- 2) Messung von Lp(a) zur Identifizierung eines zusätzlichen solitären Risikofaktors bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit:
  - a) Familienanamnese für frühzeitige KHK
  - b) Verwandte ersten Grades mit Lp(a) > 125 nmol/l (etwa 50 mg/dl)
  - c) Hinweise auf hohes Lp(a) in der Lipoprotein-Elektrophorese
  - d) Aortenstenose
  - e) Patienten, bei denen Statine eine geringere als die erwartete Senkung des LDL-C erreichen

Die Feststellung eines hohen Lp(a) rechtfertigt nach Ansicht der Autoren, den Patienten eine Risikokategorie (Tab. 1) höher einzustufen. Eine Lp(a)-Erhöhung kann den Ausschlag für eine intensivere lipid-senkende Therapie geben, z. B. bei mittlerem Risiko für den Beginn einer Statin-Therapie oder bei (sehr) hohem Risiko für den Beginn einer Therapie mit PCSK9-Hemmern.

stünde in der Quantifizierung des Apo B-48 (intestinale Isoform des Apo B). Die hierfür verfügbaren Tests sind aber nicht ausreichend validiert.

Eine Seltenheit ist der Glycerinkinase-Mangel. Es handelt sich um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, die als komplexe Form zusammen mit der kongenitalen Nebennierenhyperplasie, der Duchenne-Muskeldystrophie oder in isolierter Form auftritt. Bei Glycerinkinase-Mangel täuscht freies Glycerin hohe TG in den enzymatischen Tests vor. Das Plasma bzw. Serum ist im Kühschranktest aber klar. Durch die Gabe von Glycerol bei der Glycerin-Belastungsprobe (Klockhoff-Test bei Verdacht auf Morbus Menière) kann es zu einer „Pseudo-Hypertriglyceridämie“ kommen [63].

#### Merke

**Hohe TG (> 150 mg/dl, 1,8 mmol/l) treten meist sekundär als Folge von metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, Alkoholabusus und anderen Grunderkrankungen auf (Tab. 2). Seltener sind monogene, dann meist sehr ausgeprägte Hypertriglyceridämien, die das Risiko für die Entwicklung akuter Pankreatitiden deutlich erhöhen. Bei hohen TG soll die Bestimmung des LDL-C nach Friedewald nicht angewendet werden. Hohe TG stören viele klinisch-chemischen Bestimmungen, darunter auch die des LDL-C mit den gebräuchlichen automatisierten Verfahren. Die Lipoprotein-Elektrophorese ist weniger störanfällig.**

**Tab. 3** Weiterführende Diagnostik zum Ausschluss von Grunderkrankungen, die zu einer sekundären Dyslipoproteinämie führen können.

| Auszuschließende Grunderkrankung | Geeignete (Labor-) Untersuchungen                                                                |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypothyreose                     | TSH (ggf. zusätzlich fT3, fT4)                                                                   |
| Diabetes mellitus                | Glukose (nüchtern, Tagesprofil, oraler Glukosetoleranztest, evtl. HbA1c)                         |
| Nephrotisches Syndrom            | Eiweiß im Urin, Eiweiß im Serum, Elektrophorese                                                  |
| Niereninsuffizienz               | Kreatinin, Harnstoff                                                                             |
| Cholestase                       | $\gamma$ -GT, Bilirubin, alkalische Phosphatase                                                  |
| Hepatitis                        | ALAT, ASAT (evtl. Hepatitis-Serologie)                                                           |
| Leberzirrhose                    | ALAT, ASAT, Pseudocholinesterase, Eiweiß im Serum, Elektrophorese, Thromboplastinzeit nach Quick |
| Chron. Alkoholabusus             | Anamnese, $\gamma$ -GT, kohlenhydrat-defizientes Transferrin                                     |
| Anorexie                         | Anamnese, Gewicht                                                                                |

Bei entsprechenden Hinweisen auch an Akromegalie, Wachstumshormon-Defizienz, Hyperkortisolismus, akute Porphyrie usw. denken.

### Non-HDL-Cholesterin (non-HDL-C)

Non-HDL-C umfasst außer LDL-C auch das Cholesterin in den VLDL und den VLDL- und Chylomikronen-Remnants und wird als Differenz zwischen Gesamtcholesterin und HDL-C berechnet. Es verbessert im Vergleich zu LDL-C die Risikobeurteilung, insbesondere bei HTG, die in der Regel mit einer Vermehrung der atherogenen Remnants einhergeht. Es ist zudem sekundäres Behandlungsziel (siehe Tab. 1). Die Bestimmung wird empfohlen bei HTG, Diabetes mellitus, Übergewicht oder sehr niedrigem LDL-C.

### Ergänzende Untersuchungen

#### Kühschranktest

Eine einfache und anschauliche, jedoch oft unterlassene Diagnostik ist der Kühschranktest (Abb. 5): Man stellt Serum oder Plasma über Nacht in den Kühschrank. Sind in einer lipämischen Probe Chylomikronen, rahmen diese oben auf, der Rest der Probe klärt auf. Ist eine HTG auf VLDL oder Remnants zurückzuführen, bleibt die Probe homogen trüb.

#### Lipoprotein-Elektrophorese

Serum wird elektrophoretisch aufgetrennt und die Lipoproteine werden mit einem enzymatischen Cholesterinreagenz angefärbt (Abb. 5a). Die Methode liefert mindestens 4 Fraktionen: Chylomikronen (bleiben an der Auftragsstelle hängen),  $\beta$ -Lipoproteine (LDL), prä- $\beta$ -Lipoproteine (VLDL) sowie  $\alpha$ -Lipoproteine (HDL), die mit Ausnahme der Chylomikronen densitometrisch quantifiziert werden. Mit speziellen kommerziell erhältlichen Agarose-Gelen lässt sich sogar

Lipoprotein (a), das normalerweise mit den VLDL wandert, anodisch von den prä- $\beta$ -Lipoproteinen (VLDL) darstellen und mit einer Nachweisgrenze von rund 5 mg/dl (etwa 12 mmol/l) Lp(a) über seinen Cholesterinanteil quantifizieren.

Abgesehen von der aufwendigen Ultrazentrifugation ist die Lipoprotein-Elektrophorese damit die einzige Labormethode für eine zuverlässige Differenzierung der TG-reichen Lipoproteine. Sie erlaubt auch bei TG > 400 mg/dl (5,5 mmol/l) eine valide Bestimmung des LDL-C, wenn die Friedewald-Formel nicht angewendet werden darf. Da Chylomikronen an der Auftragsstelle bleiben, sind LDL- und VLDL-Cholesterin auch in postprandialen Proben verwertbar. Nachweis der Typ III-HLP ist sie hilfreich: Man findet eine breite  $\beta$ -Bande (**Abb. 5b**). Die Lipoprotein-Elektrophorese ist vor allem bei der initialen Abklärung von hohen TG sinnvoll, deren Therapiekontrolle dann nach Festlegung der Diagnose ganz einfach mit der enzymatischen TG-Bestimmung erfolgen kann.

Die Ergebnisse der Lipoprotein-Elektrophorese sind in Kombination mit dem Kühschranktest Grundlage der Einteilung der HLP von Fredrickson [60] (**Tab. 8**). Auch wenn diese heute kaum mehr benutzt wird, ist sie durchaus instruktiv, weil sie die Lipidkonstellation eindeutig und prägnant beschreibt. Auf keinen Fall darf man sie aber mit einer Diagnose verwechseln. Ein und dieselbe Erkrankung kann zu verschiedenen Fredrickson-Phänotypen führen und einem bestimmten Phänotyp können unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen. Insbesondere bei HTG können die HLP-Typen bei einem Patienten auch wechseln („Typenshift“).

### Lipoprotein (a)

Lp(a) ist ein Komplex aus LDL und Apo (a). Die Konzentration des Lp(a) ist überwiegend genetisch determiniert und schwankt von Person zu Person innerhalb weiter Grenzen. Lp(a) ist ein unabhängiger und kausaler Risikofaktor für Atherosklerose [64–66].

Circa zwei Drittel der europäischen Bevölkerung haben eine Lp(a)-Konzentration < 30 mg/dl, welche als unbedenklich gilt. Etwa 20 % haben Lp(a) > 50 mg/dl, welche das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Aortenklappen-Verkalkung erhöhen, insbesondere dann wenn weitere Risikofaktoren vorliegen (Rauchen, Hypertonie [67]). Sehr hohe Lp(a)-Spiegel von > 180 mg/dl sollen ein Risiko in sich bergen, das dem der FH entspricht [1]. Das Cholesterin in Lp(a) trägt bei den meisten Methoden (einschließlich der Friedewald-Formel) zum LDL-C bei, wird aber durch Statine nicht gesenkt. Um die Kliniker auf diese Problematik aufmerksam zu machen, wird der zusätzliche Bericht des um Lp(a) korrigierten LDL-C empfohlen (siehe Infobox 2). Es wurde aber argumentiert, dass der Anteil von Lp(a) an der molaren Masse des Lp(a) innerhalb weiter Grenzen schwanke [68], was eine Korrektur des LDL-C erschweren würde.

Die Bestimmung des Lp(a) erfolgt heute meist immunologisch mit Antikörpern, die spezifisch gegen das Apo (a) gerichtet sind. Semiquantitativ kann Lp(a) unter geeigneten

Bedingungen auch mit der Lipoprotein-Elektrophorese erfasst werden, die häufig zur Differenzierung einer HLP angezeigt ist.

Lp(a) wird von verschiedenen Laboren in verschiedenen Einheiten berichtet: mg/dl, mg/l, g/l oder nmol/l. Als Folge daraus werden sehr verschiedene Referenz- und Messwerte berichtet, was anhaltend große Verwirrung auslöst. Immer wieder diskutiert wird der Einfluss des Größenpolymorphismus des Apo (a) auf dessen Immuno-Reaktivität und die Messergebnisse. Theoretisch ergeben kleinere Apo-(a)-Isoformen, die mit hohen Lp(a)-Konzentrationen einhergehen, ein geringeres Messsignal als große. Dies würde zu einer „Unterschätzung“ des Lp(a) bei hohen und einer „Überschätzung“ des Lp(a) bei geringeren Konzentrationen führen (was in der Praxis kaum etwas ausmacht). Hersteller von immunologischen Tests versuchen, dies durch Verwendung mehrerer Standards auszugleichen, von denen jeder eine für die Konzentration typische Zusammensetzung der Isoformen enthält. Wenn auch aktuell ohne weitere Begründung die molare Messung des Lp(a) favorisiert wird [66], wurde dies lange Zeit als nicht berechtigt angesehen, weil die derzeitigen Assays auch trotz gegenteiliger Behauptungen durch manche Hersteller nicht alle Apo-(a)-Isoformen und Lp(a)-Partikelgrößen identisch messen [69, 70]. Viel relevanter als die unterschiedlichen Reaktivitäten der Apo-(a)-Isoformen erscheinen uns Unterschiede in der Kalibration der Methoden bei hohen Werten, die völlig unabhängig von der Verteilung der Isoformen sind [71].

Voraussetzung für eine LDL-Apherese bei isolierter Erhöhung des Lp(a) ist unter anderem, dass das LDL-C im „Normbereich“ und Lp(a) auf 60 mg/dl und mehr erhöht ist [72]. Mindestens für die Prüfung der Behandlungsindikation ist damit die Lp(a)-Konzentration in mg/dl auszudrücken. In erster Näherung kann dies mit einer im Netz verfügbaren und auf Scharnagl et al. [71] beruhenden Umrechnungstabelle erfolgen, wenn die jeweilige Labormethode bekannt ist. Dabei ist zu beachten, dass die Umrechnung nicht linear ist und für jeden Konzentrationsbereich andere Umrechnungsfaktoren gelten [73].

In der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) aus dem Jahr 2019 [1] wurde im Vergleich zur Vorversion aus dem Jahr 2016 [75] ergänzt, dass eine Lp(a)-Bestimmung mindestens 1-mal im Erwachsenenalter in Betracht gezogen werden sollte. Auch eine Expertengruppe der EAS empfiehlt in einer aktuellen Übersicht, Lp(a) bei jedem Erwachsenen mindestens 1-malig zu bestimmen [66].

Spezifischere Indikationen stammen aus einem britischen Konsensus-Dokument [75]. Demnach soll Lp(a) gemessen werden bei:

- a) frühzeitiger Atherosklerose beim Patienten oder in seiner Familie;
- b) bei Verwandten ersten Grades mit Lp(a) > 200 nmol/l (etwa 80 mg/dl);
- c) bei FH;

- d) bei Aortenstenose;  
e) bei Patienten mit „intermediärem“ kardiovaskulärem Risiko.

Auch diese Empfehlungen sind nicht ohne Weiteres in Deutschland anwendbar, denn die anlasslose und ungezielte Messung des Lp(a) „1-malig bei jedem Erwachsenen“ ist im Rahmen der gesetzlichen Regelversorgung nicht als kurative Leistung abrechenbar. Eine „kurative“ Indikation für die Bestimmung des Lp(a) könnte bestehen, wenn daraus eine therapeutische Konsequenz, allem voran eine Änderung der lipidsenkenden Therapie, erwachsen würde. Wenn auch eine solche Indikation vom Veranlasser im Einzelfall abzuwägen ist, könnte sie grundsätzlich unter den in Infobox 3 aufgezeigten Bedingungen gegeben sein.

Wird eine Lp(a)-Konzentration deutlich unter 30 mg/dl (etwa 75 nmol/l) gemessen, braucht die Bestimmung in der Regel nicht wiederholt zu werden. Konzentrationen über 50 mg/dl (etwa 125 nmol/l) sollten Anlass sein, traditionelle modifizierbare Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen und Diabetes mellitus intensiv zu behandeln und das Therapieziel für LDL-C zu überprüfen (Tab. 1 und Infobox 3).

Anders als oft angenommen wird die Konzentration des Lp(a) durch „exogene“ Faktoren sehr wohl moduliert. Die Lp(a)-Konzentration steigt deutlich parallel zum Alter an [3]. Sie wird erhöht durch Nierenerkrankungen (nephrotisches Syndrom und chronische Niereninsuffizienz), sie ist erniedrigt bei Lebererkrankungen, durch Steroidhormone (Östrogene, Gestagene, Testosteron), Schilddrüsenhormone und in der Akutphase nach Myokardinfarkt [64]. Statine beeinflussen

**Tab. 4 Primäre Hyperlipoproteinämien und genetische Diagnostik bei Hyperlipoproteinämien**

| Erkrankung                                              | Gene                                                    | Häufigkeit | Klinik                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der LDL</b>     |                                                         |            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Autosomal dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) | LDLR, APOB, PCSK9                                       | 1:300      | LDL-C oft über 190mg/dl (4,9mmol/l); tendinöse Xanthome; frühzeitige koronare Herzkrankheit                                                                                                                                                                          |
| Autosomal rezessive familiäre Hypercholesterinämie (FH) | LDLRAP1                                                 | selten     | eher wie homozygote autosomal-dominante FH                                                                                                                                                                                                                           |
| Polygene Hypercholesterinämie                           | Polymorphismen in Genen mit Effekt auf LDL-C            | 1:150      | LDL-C über 190mg/dl, keine Mutationen in LDLR, APOB, PCSK9, Risiko erhöht, aber weniger als bei klassischer FH                                                                                                                                                       |
| Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL)       | Polymorphismen in den Genen mit Effekt auf LDL-C und TG | 1:100      | Autosomal-dominant, unterschiedliche Lipoprotein-Phänotypen (IIa, IIb und IV), LDL-C und/oder TG erhöht, atherogenic lipoprotein phenotype, Merkmale des metabolischen Syndroms, Xanthome machen die Diagnose unwahrscheinlich, 10% der Patienten mit Myokardinfarkt |
| Mangel an lysosomaler saurer Lipase                     | LIPA                                                    | 1:1000000  | autosomal-rezessiv; a) infantile Verlaufsform: Wolman-Krankheit, Malabsorption, Gedeihstörungen, Hepatomegalie; b) adulte Verlaufsform: Cholesterinester-Speicherkrankheit, Hepatomegalie, hohes LDL-C, hohe TG, niedriges HDL-C, Atherosklerose                     |
| Abetalipoproteinämie                                    | MTP                                                     | Selten     | autosomal-rezessiv; VLDL und LDL kaum nachweisbar, Fett-Malabsorption, Akanthozytose, spinocerebelläre Ataxie, periphere Neuropathie, Retinitis pigmentosa, Myopathie                                                                                                |
| Hypobetalipoproteinämie                                 | APOB, PCSK9, APOE, ANGPTL3, NPC1L1                      | Selten     | autosomal-kodominant; LDL-C deutlich erniedrigt, wenig Symptome (Bauchschmerzen, Akanthozytose, Neuropathie, Steatosis hepatis)                                                                                                                                      |
| Chylomicron retention disease, Anderson's disease       | SAR1B                                                   | Selten     | autosomal-rezessiv; gestörte Produktion von Chylomikronen, Fett-Malabsorption, LDL normal                                                                                                                                                                            |
| Familiäre Phytosterolämie                               | ABCG5/ ABCG8                                            | Selten     | autosomal-rezessiv; Xanthome, Phytosterole im Plasma deutlich erhöht, LDL-C variabel, Bedeutung für Atherosklerose unklar                                                                                                                                            |
| Cerebrotendinöse Xanthomatose                           | CYP27A                                                  | Selten     | neonatale Cholestase, Diarrhoe im Säuglingsalter, Katarakt im Kindesalter, Xanthome, progredient neurologische Funktionsstörungen, Cholestanol erhöht, Cholesterin normal                                                                                            |

|                                                                                          |                                                                                     |              |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Desmosterolose                                                                           | DHCR24                                                                              | Selten       | Fehlbildungen, Akkumulation von Desmosterol in Geweben                                                                                                                                                                                          |
| Erhöhtes Lipoprotein (a)                                                                 | LPA                                                                                 | 1:5 bis 1:10 | Frühzeitige Atherosklerose                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine</b> |                                                                                     |              |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Typ III Hyperlipoproteinämie                                                             | APOE                                                                                | 1:2000       | autosomal-rezessiv, Xanthome der Handlinien, Akkumulation von Chylomikronen-Remnants, stark erhöhtes Atherosklerose-Risiko                                                                                                                      |
| Mangel an hepatischer Lipase                                                             | LIPC                                                                                | Selten       | autosomal-rezessiv, Xanthome möglich, hohe Konzentration von Lipoproteinen intermediärer Dichte (IDL)                                                                                                                                           |
| <b>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine</b>          |                                                                                     |              |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Monogene Hypertriglyzeridämie (Familiäre Chylomikronämie)                                | LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, CREB3L3, GPD1                                     | 1:1000000    | autosomal-rezessiv; eruptive Xanthome, Lipaemia retinalis, rezidivierende Pankreatitiden, Atherosklerose-Risiko nicht erhöht                                                                                                                    |
| Polygene („Multifaktorielle“) Hypertriglyzeridämie                                       | Polymorphismen mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel der TG-reichen Lipoproteine    | 1:50         | autosomal-dominant; TG zwischen 200 und 500mg/dl (2,3mmol/l und 5,7mmol/l), Expressivität variabel, Koinzidenz mit Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Hypertonie                                                                              |
| Lipodystrophien                                                                          | Mindestens 21 Kandidatengene                                                        | Selten       | Mangel an Fettgewebe, entweder generalisiert oder partiell, genetisch bedingt oder erworben, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Fettleber, hepatozelluläres Karzinom, Pankreatitiden, Herzerkrankungen (Kardiomyopathien), Nierenversagen |
| <b>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der HDL</b>                                      |                                                                                     |              |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Apo-A1-Mangel                                                                            | APOA1                                                                               | Selten       | HDL-C sehr niedrig, Atherosklerose-Risiko variabel                                                                                                                                                                                              |
| Apolipoprotein-A1-assoziierte Amyloidose                                                 | APOA1                                                                               | Selten       | Polyneuropathie, Nephropathie, Hepatopathie, Kardiomyopathie                                                                                                                                                                                    |
| Tangier disease /familiärer HDL-Mangel                                                   | ABCA1                                                                               | Selten       | autosomal-rezessiv; HDL-C sehr niedrig, gelbe Tonsillen, Atherosklerose-Risiko variabel                                                                                                                                                         |
| LCAT-Mangel                                                                              | LCAT                                                                                | Selten       | autosomal-rezessiv; HDL-C unter 10mg/dl (0,3mmol/l), Hornhauttrübung, Anämie, Proteinurie, Niereninsuffizienz, frühzeitige Atherosklerose                                                                                                       |
| CETP-Mangel                                                                              | CETP                                                                                | Selten       | sehr hohes HDL-C, Einfluss auf Atherosklerose umstritten                                                                                                                                                                                        |
| Polygene Hypoalphalipoproteinämie                                                        | Genetische Polymorphismen mit Auswirkungen auf den HDL-Stoffwechsel                 | Selten       | HDL-C niedrig                                                                                                                                                                                                                                   |
| Niemann-Pick'sche Erkrankung (Typen A und B)                                             | SMPD1                                                                               | Selten       | autosomal-rezessiv; geistige Retardierung, neurologische Symptome                                                                                                                                                                               |
| Niemann-Pick'sche Erkrankung (Typ C)                                                     | NPC1, NPC2                                                                          | Selten       | autosomal-rezessiv; geistige Retardierung, neurologische Symptome                                                                                                                                                                               |
| <b>Risikoabschätzung, Pharmakogenetik</b>                                                |                                                                                     |              |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Genetisches Herzinfarktrisiko                                                            | Mehr als 100 genetische Polymorphismen mit Auswirkung auf das Atherosklerose-Risiko | 1:10         | Polygene Risikofaktoren der Atherosklerose                                                                                                                                                                                                      |
| statinassozierte Muskelbeschwerden, Myopathien                                           | 14 Kandidatengene                                                                   | 1:20         | Auftreten von Muskelbeschwerden in Verbindung zur Behandlung mit Statinen                                                                                                                                                                       |

**Tab. 5 Labordiagnostik der HLP.**

| Parameter                                        | Indikation                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Basisdiagnostik</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Cholesterin<br>TG<br>LDL-C<br>HDL-C<br>non-HDL-C | Jederzeit bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei anamnestischen Hinweisen auf erbliche Formen der HLP, vorzeitige Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, Vorliegen von atherosklerosebedingten Erkrankungen und Vorliegen von Risikofaktoren ( Tab.1). |
| <b>Ergänzende Untersuchungen</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kühlschranktest                                  | Chylomikronen rahmen auf, VLDL und Remnants trüben das Serum/Plasma homogen ein, bei isolierter Erhöhung der LDL keine Trübung, Typisierung nach Fredrickson 58                                                                                                    |
| Lipoproteinelektrophorese                        | Bestimmung des LDL-C, wenn Friedewald-Formel nicht anwendbar, semi-quantitative Bestimmung des Lp(a), Typisierung nach Fredrickson 58 , Diagnose der Typ III-HLP                                                                                                   |
| Lipoprotein (a)                                  | Siehe Infobox 3                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ultrazentrifugation ( $\beta$ -Quantifizierung)  | in Ausnahmefällen Bestimmung des LDL-C, wenn Friedewald-Formel nicht anwendbar oder bei veränderter Zusammensetzung der Lipoproteine, Diagnose der Typ III-HLP, Unterfraktionen der VLDL, LDL, HDL                                                                 |
| NMR-Spektroskopie                                | Gute Präzision, akzeptable Richtigkeit für TG, Gesamtcholesterin und LDL-C, Verlässlichkeit bei Unterfraktionen fraglich                                                                                                                                           |
| Apolipoproteine                                  | Mit Ausnahme von Apo B nur vereinzelte Indikationen                                                                                                                                                                                                                |
| Enzyme des Lipoprotein-Stoffwechsels             | Technisch aufwendig, in der Praxis durch Analyse der entsprechenden Gene ersetzt                                                                                                                                                                                   |
| Genetische Untersuchungen                        | Abklärung primärer HLP, Kandidatengene nach <b>Tab. 4</b> , aktuell vorwiegend Panel-diagnostik                                                                                                                                                                    |

das Lp(a) kaum. Eine Absenkung des Lp(a) mit Nikotinsäure ist zwar grundsätzlich möglich; der klinische Stellenwert ist aber gering [76] und das Medikament ist in Deutschland nicht mehr im Handel. Völlig offen ist auch die Bedeutung der Absenkung des Lp(a) unter Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder [77] unter Behandlung mit PCSK9-Antikörpern [78]. Bei entsprechender Klinik (schwere, progrediente Koronarkrankheit unter maximal verträglicher Lipidtherapie) kann die Elimination des Lp(a) mittels LDL-Apherese indiziert sein [72].

#### Merke

**Lp(a) ist ein Komplex aus LDL und Apo(a). Die Konzentration des Lp(a) ist überwiegend genetisch determiniert. Lp(a) ist wie die LDL unabhängiger und kausaler Risikofaktor für Atherosklerose. Die Bestimmung des Lp(a) erfolgt heute meist immunologisch mit Antikörpern, die spezifisch gegen das Apo(a) gerichtet sind. Lp (a) wird von verschiedenen Laboren in verschiedenen Einheiten berichtet: mg/dl, mg/l, g/l oder nmol/l, was anhaltend Verwirrung stiftet. Vor allem im hohen Konzentrationsbereich unterscheiden sich die Methoden verschiedener Lieferanten erheblich. Indikationen für die Bestimmung des Lp(a) finden sich in Infobox 3.**

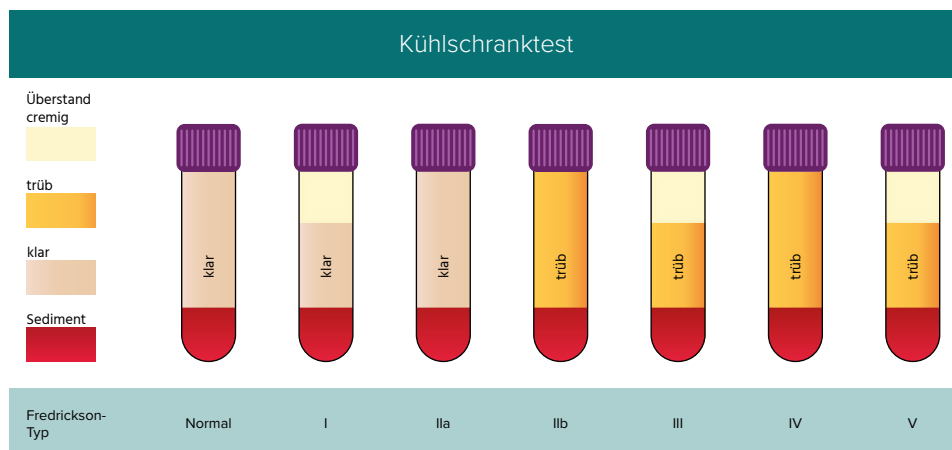
#### Apolipoprotein B (Apo B)

LDL, VLDL, Chylomikronen, Remnants der TG-reichen Lipoproteine und Lp(a) enthalten je ein einzelnes Apo B-Molekül; sie unterscheiden sich nur in der Anzahl von Lipidmolekülen

(Cholesterin, TG, Phospholipide). Damit reflektiert die Quantifizierung von Apo B direkt die molare Konzentration der atherogenen Lipoproteine im Plasma. Ergebnisse von Beobachtungsstudien unterstützen dieses pathophysiologische Konzept: Der prognostische Wert von Apo B ist dem von LDL-C (aber nicht dem von non-HDL-C) überlegen. Fasten ist nicht erforderlich, da selbst im postprandialen Zustand Apo B-48-haltige Chylomikronen typischerweise < 1 % der Gesamtkonzentration zirkulierender, Apo B-haltiger Lipoproteine ausmachen. Darüber hinaus sind Standardisierung und die analytischen Charakteristika von Apo B-Messmethoden der Messung oder Berechnung von LDL-C und non-HDL-C überlegen. Daher wurde Apo B auch mit Vorgaben für die interne und externe Qualitätssicherung in die aktuelle Rili-BÄK aufgenommen [28]. Trotzdem wird Apo B derzeit – wie non-HDL-C – nur als sekundäre therapeutische Zielgröße empfohlen. Gründe hierfür sind die höheren Kosten sowie die im Vergleich zu LDL-C und non-HDL-C geringere klinische Erfahrung. Die Bestimmung von Apo B wird deswegen bei Personen empfohlen, bei denen LDL-C bekanntermaßen nur mit eingeschränkter Zuverlässigkeit bestimmt werden kann und/oder das Atherosklerose-Risiko unterschätzt wird:

- Patienten mit HTG
- Patienten mit Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und/oder Adipositas
- Patienten mit sehr niedrigen LDL-C Spiegeln

## A



## B

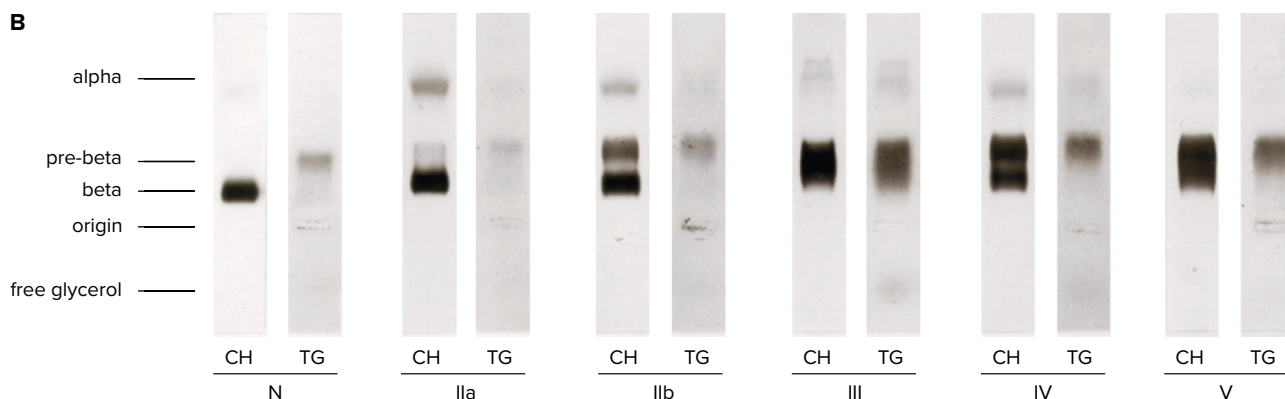


**Abb. 5 A** Kühlschrantest. Serum wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und danach inspiziert. Bei einer alleinigen Erhöhung der LDL (Typ IIa) ist das Serum klar. Sind VLDL oder Remnants erhöht, sieht man eine gleichmäßige Trübung des Röhrcheninhalts (Typen IIb, III oder IV). Chylomikronen kann man daran erkennen, dass sie als milchig-weiße Schicht aufrahmen. Von links nach rechts: Schematische Darstellung einer normolipidämischen Probe und der HLP-Typen I bis V nach Fredrickson sowie 2 Röhrchen mit Typ V- und Typ IIa-HLP nach Fredrickson [60]. **B** Lipoprotein-Elektrophorese. Serum wird elektrophoretisch aufgetrennt und die Lipoproteine werden selektiv dargestellt. Man erhält folgende Fraktionen: Chylomikronen (bleiben aufgrund ihrer Größe an der Auftragsstelle, origin, liegen),  $\beta$ -Lipoproteine (entsprechen den LDL), prä- $\beta$ -Lipoproteine (entsprechen den VLDL und enthalten in gängigen Gelen auch das Lipoprotein (a)) und die  $\alpha$ -Lipoproteine (entsprechen den HDL). In speziellen Gelen gelingt auch die zusätzliche Abtrennung und Bestimmung von Lp(a), das dann etwas schneller wandert als die prä- $\beta$ -Lipoproteine (VLDL) [18]. Die Darstellung der Lipoproteine erfolgt heute durch den enzymatischen Nachweis von Cholesterin in situ, was eine direkte Quantifizierung erlaubt [17]. Für diese Abbildung wurde neben dem Cholesterin auch der TG-Anteil der Lipoproteine enzymatisch dargestellt. Insbesondere bei der Diagnose einer Typ III-HLP ist die Lipoprotein-Elektrophorese hilfreich: Man findet eine breite, etwas weiter wandernde  $\beta$ -Bande; die  $\beta$ - und prä- $\beta$ -Lipoproteine sind nicht mehr voneinander getrennt. Quelle: Schwandt P, Parhofer K. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2006.

Ein aus Apo B, non-HDL-C und TG abgeleiteter Index wurde kürzlich für die Diagnose der Typ III-HLP vorgeschlagen und könnte diesbezüglich die Lipoprotein-Elektrophorese oder Ultrazentrifugation ergänzen [79].

### Merke

**LDL, VLDL, Chylomikronen, Remnants der TG-reichen Lipoproteine und Lp(a) enthalten je ein einzelnes Apo B-Molekül. Apo B reflektiert damit die molare Konzentration der atherogenen Lipoproteine im Plasma. Die Messung des Apo B ist gut standardisiert. Apo B ist wie non-HDL-C sekundäre therapeutische Zielgröße. Indikationen: HTG, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, sehr niedriges LDL-C.**

### Ultrazentrifugation von Lipoproteinen

Die Ultrazentrifugation gilt als „Referenzmethode“ der Lipoprotein-Analytik, insbesondere für die Messung des LDL-C. Sie ist technisch anspruchsvoll und speziellen Fra-

gestellungen vorbehalten. Eine vereinfachte Variante ist die sogenannte  $\beta$ -Quantifizierung, bei der die VLDL bei nativer Serumdichte (1,0063 kg/l) durch Flotation abgetrennt und gewonnen werden. Im verbleibenden Unterstand werden LDL und Lp(a) ausgefällt und danach wird das HDL-C gemessen. Die Differenz zwischen Cholesterin im Unterstand ( $d > 1,0063$  kg/l) und HDL-C ergibt das LDL-C [16]. Auch weitere Lipid- und Protein-Komponenten können in den Fraktionen gemessen werden.

Ultrazentrifugation oder  $\beta$ -Quantifizierung liefern Informationen zur Lipid- und Proteinkomposition der Lipoproteinklassen. Man benötigt sie z. B. zum definitiven Nachweis einer Typ III-HLP. Beweisend für eine Typ III-HLP ist ein Verhältnis von VLDL-C zu Gesamt-TG größer 0,3 (Angaben in mg/dl) und ein Verhältnis von Cholesterin zu TG in den VLDL größer 0,45 (Angaben in mg/dl). Außerdem kann man das LDL-C in Proben bestimmen, in denen die Friedewald-Formel nicht zur Anwendung kommen soll.

**Tab. 6 Methoden zur Messung des LDL-C.**

| Methode                     | Prinzip                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ultrazentrifugation         | Verschiedene Varianten, präparativ, Dichte-Gradienten, analytische Ultrazentrifugation, $\beta$ -Quantifizierung                                                                                                                                                              | Referenzmethode, für das klinische Labor nicht geeignet                                                                                                                                                                                                                  |
| NMR-Spektroskopie           | Aufnahme eines NMR-Spektrums des Plasmas, Auswertung der Amplituden der Lipidmethylgruppen                                                                                                                                                                                    | Geringe Impräzision, geringe Empfindlichkeit, akzeptable Richtigkeit für die Haupt-Lipoproteinklassen, Erwartungen an die Analyse von Subfraktionen bisher nicht erfüllt, Lp(a) nicht differenzierbar bzw. nachweisbar, hohe Anschaffungskosten, kaum Verbrauchsmaterial |
| Lipoprotein-Elektrophorese  | Elektrophoretische Trennung der Plasmaproteine und anschließend enzymatische Anfärbung des Cholesterins (und der TG)                                                                                                                                                          | Sehr gute Richtigkeit für alle Fraktionen, insbesondere LDL-C, geringer Einfluss der TG, mittlerer Aufwand im klinischen Labor, vor allem bei initialer Abklärung von HLP hilfreich, Screening auf hohes Lp(a) möglich                                                   |
| „direkte“ Fällungsmethoden  | „Selektive“ Fällung der LDL und Messung von Gesamtcholesterin und von Cholesterin im Fällungsüberstand                                                                                                                                                                        | Akzeptable Richtigkeit, Interferenz durch TG, heute nicht mehr gebräuchlich                                                                                                                                                                                              |
| „direkte homogene“ Methoden | Entweder physikochemische Blockierung von non-LDL-Lipoproteinen und enzymatische Messung des LDL-C oder 2-stufiges Verfahren mit Blockierung der LDL, enzymatischer Umsetzung des non-LDL-C ohne Farbe, Entblockierung der LDL und enzymatische Umsetzung des LDL-C mit Farbe | Akzeptable Richtigkeit, Interferenz durch hohe TG, automatisierbar, weit verbreitet, der Berechnung nach Friedewald, Martin-Hopkins oder Sampson nicht überlegen                                                                                                         |
| Friedewald-Formel [23]      | Messung von TG, Gesamtcholesterin und HDL-C:<br>$\text{LDL-C [mg/dl]} = \text{Cholesterin [mg/dl]} - \text{HDL-C [mg/dl]} - \text{TG [mg/dl]} / 5$ oder<br>$\text{LDL-C [mmol/l]} = \text{Cholesterin [mmol/l]} - \text{HDL-C [mmol/l]} - \text{TG [mmol/l]} / 2,2^*$         | einfach, gute Richtigkeit für LDL-C, gute Reproduzierbarkeit, nicht anwendbar in postprandialen Proben, bei TG >400mg/dl und Typ III-HLP                                                                                                                                 |
| Martin-Hopkins-Formel [24]  | Messung von TG, Gesamtcholesterin (TC) und HDL-C:<br>$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{VLDL-C}$ ( $\text{VLDL-C} = \text{TG} / \text{adjusted factor}$ ) [in mg/dl]                                                                                            | Bei niedrigem LDL-C der Friedewald-Formel vielleicht überlegen, benötigt Zugriff auf Internet-Ressource                                                                                                                                                                  |
| Sampson-Formel [25]         | Messung von TG, Gesamtcholesterin (TC) und HDL-C:<br>$\text{LDL-C} = \text{TC} / 0,948 - \text{HDL-C} / 0,971 - (\text{TG} / 8,56 + \text{TG} \times \text{non-HDL-C} / 2140 - \text{TG}^2 / 16100) - 9,44$ [in mg/dl]                                                        | Alternative zur Friedewald-Formel, bei LDL-C <40mg/dl kaum validiert; weitere Studien nötig                                                                                                                                                                              |

\* Die Ausdrücke „TG [mg/dl]/5“ bzw. „TG [mmol/l]/2,2“ sind in nüchternem Zustand Näherungswerte für das VLDL-C.

**Tab. 7** Beispielhaft aus der Funktion in B. abgeleitetes funktionelles HDL-C in Abhängigkeit vom gemessenen HDL-C [mg/dl] und SAA. Umrechnung HDL-C [mmol/l] = mg/dl \* 0,0259.

| HDL-C gemessen (mg/dl) | Funktionell aktives HLD-C (mg/dl) |              |              |               |               |
|------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
|                        | SAA 2,6 mg/l                      | SAA 4,0 mg/l | SAA 6,7 mg/l | SAA 16,9 mg/l | SAA 50,0 mg/l |
| 20                     | 23,5                              | 19,0         | 15,1         | 10,4          | 6,8           |
| 30                     | 34,8                              | 28,7         | 23,2         | 16,4          | 11,3          |
| 40                     | 46,1                              | 38,3         | 31,3         | 22,6          | 16,0          |
| 50                     | 57,4                              | 47,9         | 39,5         | 28,9          | 20,8          |
| 60                     | 68,6                              | 57,6         | 47,7         | 35,3          | 25,7          |

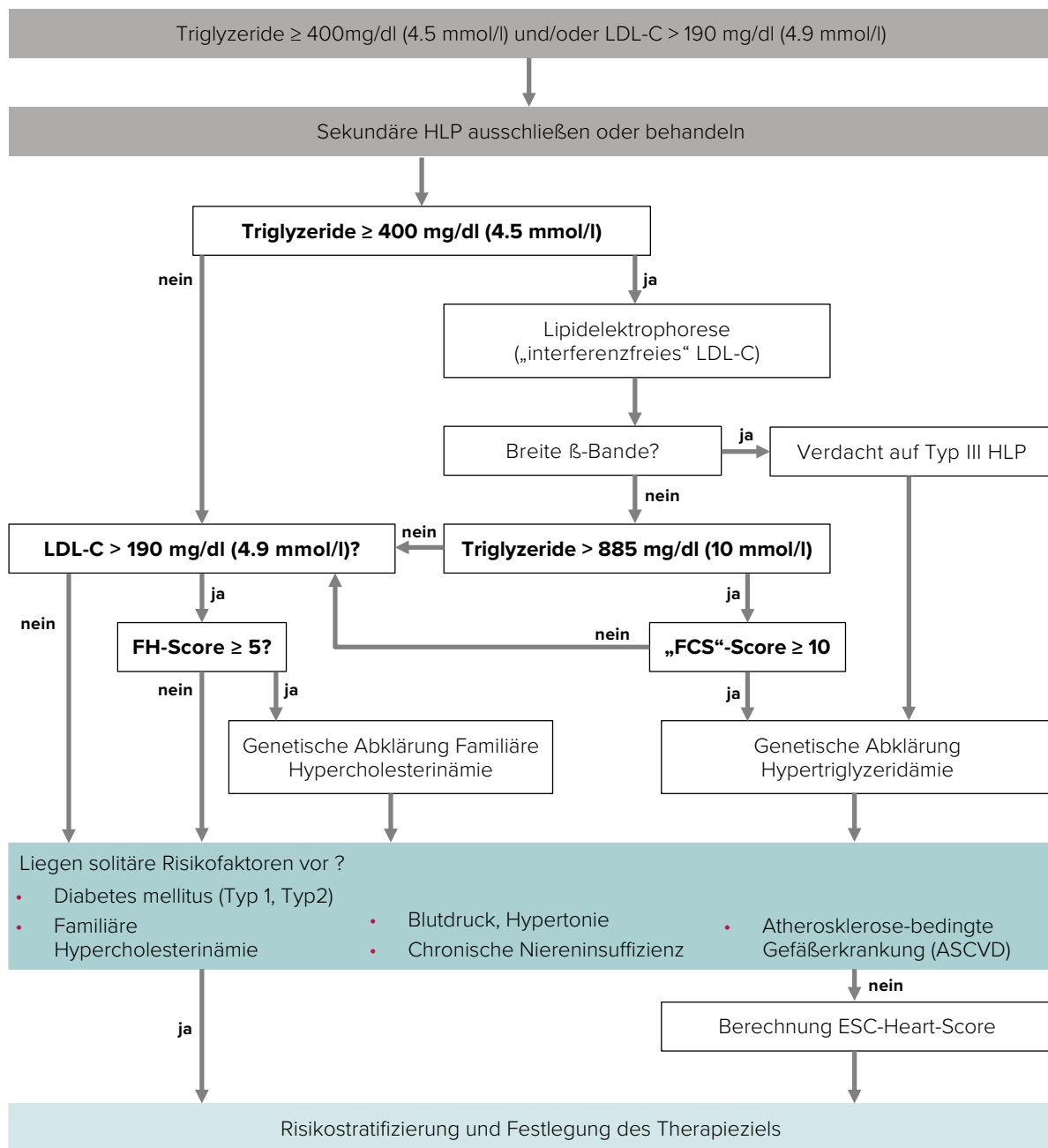


Abb. 6 Flussdiagramm für die Abklärung von HLP. HLP mit LDL-C über 190mg/dl und TG über ≥400mg/dl. Erläuterungen siehe Text.

Tab. 8 Lipoprotein-Veränderungen bei unterschiedlichen HLP-Typen nach Fredrickson.

| Phänotyp                         | I    | IIa | IIb      | III           | IV   | V       |
|----------------------------------|------|-----|----------|---------------|------|---------|
| Erhöhte Lipoproteinfraktion N, ↑ | CM   | LDL | LDL VLDL | IDL, Remnants | VLDL | VLDL CM |
| Cholesterin                      | N, ↑ | ↑↑  | ↑↑       | ↑↑            | n,↑  | ↑,↑↑    |
| TG                               | ↑↑↑↑ | n   | ↑↑       | ↑↑↑           | ↑↑   | ↑↑↑↑    |
| Häufigkeit bei Patienten mit HLP | <1%  | 10% | 40%      | <1%           | 45%  | 5%      |

### Unterfraktionen der LDL

Mit der Ultrazentrifugation können VLDL, LDL und HDL auch in Unterfraktionen aufgetrennt werden. Weitere Methoden zur Auftrennung der LDL sind die Gelfiltration und die Gradienten-Elektrophorese. Tatsächlich gehen bestimmte Fettstoffwechselstörungen mit charakteristischen Verteilungsmustern von Subfraktionen einher und es gibt Indizien dafür, dass LDL-Subfraktionen oder die Zusammensetzung der LDL prognostisch aussagefähig sind, und zwar unabhängig vom LDL-C.

Eine Anreicherung der LDL mit TG (**Abb. 5**) zeigt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko an [57, 58]. Sowohl die Konzentration großer, leichter LDL (es handelt sich vermutlich um Remnants der TG-reichen Lipoproteine) wie auch kleiner, dichter LDL sind atherogener als die LDL in der Mitte des Größen- und Dichtespektrums [80].

Eine interessante Kenngröße ist der Quotient aus dem mit LDL assoziierten Apo B (LDL-Apo B) zu LDL-C. Er lässt sich approximativ in Analogie zur Friedwald-Formel aus TG und Apo B errechnen [81]. Ein hohes Verhältnis zwischen LDL-Apo B und LDL-C geht mit einem Überwiegen der dichten LDL und – unabhängig von der Konzentration des LDL-C – auch mit der Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher (**Abb. 5**) [82].

Eine breite Anwendung dieser Erkenntnisse kann aber erst dann erfolgen, wenn offene Fragen der Standardisierung und der klinischen Bewertung gelöst sind.

### NMR-Spektroskopie

Ein vor allem in den Vereinigten Staaten propagierter Ansatz zur Messung von Lipoproteinen ist die NMR-Spektroskopie des Plasmas. Die Methode soll Anzahlen und Größen von Lipoproteinpartikeln anstelle ihres Cholesterin- oder ihres Triglyzeridgehalts ermitteln [83]. Die Messung beruht auf einer komplexen Auswertung der Amplituden der Lipidmethylgruppen im NMR-Spektrum des Plasmas. Die Richtigkeit zweier NMR-Methoden war bezogen auf die  $\beta$ -Quantifizierung als Referenzmethode [16] für TG, Gesamtcholesterin und LDL-C annehmbar, wohingegen sich schon beim HDL-C deutliche Unterschiede zwischen den beiden NMR-Methoden zeigten [19]. Die lange gehegte Hoffnung auf eine einfache und schnelle Quantifizierung von LDL-Unterfraktionen mit NMR-Spektroskopie hat sich nach der Erfahrung der Autoren – Stand heute – nicht erfüllt, so dass aktuell der klinische Mehrwert der NMR-Spektroskopie gegenüber konventionellen Methoden fraglich ist.

### Apolipoproteine

Den höchsten klinischen Stellenwert hat die Bestimmung des Apo B. Ein erhöhtes Verhältnis von Apo E zu Apo B ist ein sehr zuverlässiger Marker für eine Typ III-HLP [84]. Es gibt Hinweise, dass das Verhältnis von Apo A1 (Hauptprotein der HDL) zu Apo B (Hauptprotein der LDL) bedeutsam sein könnte [85, 86]. Die Bestimmung von Apo C2 (Kofaktor der Lipoprotein-Lipase, LPL) ist indiziert zur Bestätigung eines angeborenen Mangels [87], könnte aber auch perspektivisch interessant für die Risikostratifizierung werden [89].

**Tab. 9** Punkteschema für die klinische Diagnostik der FH (Dutch Lipid Clinics Network Score), nach Daten aus [91]

| Kriterium                                                                                                        | Punkte |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Familienanamnese</b>                                                                                          |        |
| Verwandter ersten Grades mit frühzeitigem kardiovaskulären Ereignis oder LDL-C >95. Perzentile                   | 1      |
| Verwandter ersten Grades mit Xanthomen oder Arcus lipoides oder Kinder unter 18 Jahren mit LDL-C >95. Perzentile | 2      |
| <b>Anamnese</b>                                                                                                  |        |
| frühzeitige KHK                                                                                                  | 2      |
| frühzeitige zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit                                | 1      |
| <b>Körperliche Untersuchung</b>                                                                                  |        |
| Sehnenxanthome                                                                                                   | 6      |
| Arcus lipoides (<45 Jahre)                                                                                       | 4      |
| <b>LDL-C</b>                                                                                                     |        |
| >328mg/dl (8,5mmol/l)                                                                                            | 8      |
| 250–328mg/dl (6,5–8,5mmol/l)                                                                                     | 5      |
| 193–259mg/dl (5,0–6,0mmol/l)                                                                                     | 3      |
| 155–193mg/dl (4,0–6,0mmol/l)                                                                                     | 1      |
| <b>Genetik</b>                                                                                                   |        |
| Mutationsnachweis                                                                                                | 8      |

Für die Berechnung des Scores werden die maximalen Punktzahlen aus den Kategorien Familienanamnese, Anamnese, körperliche Untersuchung, LDL-C und Genetik zusammengezählt. 8 und mehr Punkte: Diagnose sehr wahrscheinlich; 6 und 7 Punkte: Diagnose wahrscheinlich; 3 bis 5 Punkte: Diagnose möglich.

### Enzyme des Lipoprotein-Stoffwechsels

Die Bestimmung der Lipaseaktivitäten nach Heparin-Injektion wird heute wegen des hohen klinischen und labor-technischen Aufwands kaum mehr durchgeführt. Vielmehr bevorzugen wir bei Verdacht auf primäre HTG die direkte Sequenzierung der Kandidatengene (**Tab. 4**). Gleiches gilt für die Bestimmung der LCAT bei Verdacht auf Mangel.

### Genetische Untersuchungen

Die Bedeutung der genetischen Differenzierung von Fettstoffwechselstörungen hat in den letzten Jahren zugenommen. Sie hilft grundsätzlich bei der Entscheidung zwischen primären (also angeborenen) und sekundären Fettstoffwechselstörungen. Viele Diagnosen können nur durch den Nachweis des zugehörigen Gendefekts zweifelsfrei gestellt werden (**Tab. 4**). Daneben untermauern genetische Befunde die Dringlichkeit der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. In den letzten Jahren hat sich auch gezeigt, dass viele Fettstoffwechselstörungen erst durch die Kombination einer genetischen Prädisposition mit nachteiligen Lebensstil und nicht genetischen Faktoren zur Aus-

**Tab. 10** Diagnostisches Scoring bei Verdacht auf monogene HTG (sog. „FCS“-Score) [61]

| Faktoren                                                                                                                 | Score |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Drei konsekutive Nüchtern-TG-Werte >885mg/dl (>10mmol/l)                                                                 | +5    |
| Nüchtern-TG-Wert >1,750mg/dl (>20mmol/l) mind. 1-mal                                                                     | +1    |
| Vorangegangene TG-Werte <175mg/dl (<2mmol/l)                                                                             | -5    |
| Keine sekundären Faktoren (außer Schwangerschaft und Ethinylestradiol)                                                   | +2    |
| Pankreatitis in Eigenanamnese                                                                                            | +1    |
| Nicht erklärbare, rezidivierende abdominelle Schmerzen                                                                   | +1    |
| Kein Hinweis auf familiäre kombinierte Hyperlipidämie                                                                    | +1    |
| Kein Ansprechen (TG-Senkung <20%) auf lipidsenkende Therapie                                                             | +1    |
| Beginn der Symptomatik im Alter von                                                                                      |       |
| <40 Jahren                                                                                                               | +1    |
| <20 Jahren                                                                                                               | +2    |
| <10 Jahren                                                                                                               | +3    |
| Score: ≥10: monogene HTG sehr wahrscheinlich<br>≤9: monogene HTG unwahrscheinlich ≤8: monogene HTG sehr unwahrscheinlich |       |

prägung kommen. Man spricht in solchen Fällen eher von polygenen Störungen (viele Varianten mit niedriger Penetranz und/oder Expressivität) im Gegensatz zu monogenen (eine oder 2 Varianten genügen). Es gibt wenigstens 100 Gene, die mit Veränderungen im Lipidstoffwechsel assoziiert sind, wobei manche Varianten eher hohe LDL, andere eher hohe TG und wieder andere niedrige Lipoprotein-Konzentrationen verursachen [4, 5]. Da nicht selten Defektvarianten in verschiedenen Genen in Kombination die Ausprägung des klinischen Phänotyps bestimmen, genetische Polymorphismen die Effekte schwerwiegender Mutationen modulieren und andererseits Mutationen an denselben Genen unterschiedliche Phänotypen verursachen, wurde die stufenweise Analyse von Kandidatengenen zugunsten einer simultanen Untersuchung ganzer Gruppen von Genen (sog. Panels) verlassen. Man bedient sich hierfür ohne wesentliche Mehrkosten der Sequenzierungsmethoden der zweiten Generation (next generation sequencing). Solche Panels können auch genetische Prädispositionen für Statin-Unverträglichkeit und wichtige Differenzialdiagnosen wie die Lipodystrophien einschließen. Die Genetik von Fettstoffwechselstörungen wird an anderer Stelle dieser Artikelreihe eingehend behandelt [4, 5].

#### Merke

**Genetische Untersuchungen dienen der Abklärung und Differenzierung der primären HLP (Tab. 4). Es gibt wenigstens 100 Gene, die mit Veränderungen im Lipidstoffwechsel assoziiert sind, wobei manche Varianten eher hohe LDL, andere eher hohe TG, und wieder andere niedrige**

**ge Lipoprotein-Konzentrationen verursachen. Die Diagnostik erfolgt heute mit Sequenzierungsmethoden der zweiten Generation (next generation sequencing). Sie erlaubt die simultane Analyse mehrerer Gene, die anhand des klinischen Phänotyps zusammengestellt werden.**

### Einflussgrößen und Störfaktoren in der Lipoproteindiagnostik

#### Patientenvorbereitung

Intraindividuell schwanken die Ergebnisse der Cholesterinmessung um etwa  $\pm 12\%$  (biologische und analytische Variabilität). Die intraindividuelle Variabilität der TG ist mit bis zu  $\pm 50\%$  deutlich höher. Die Variabilität für das LDL-C beträgt zwischen  $\pm 4$  und  $\pm 12\%$ . Die Diagnose einer Hyper- bzw. Dyslipoproteinämie sollte daher durch eine Wiederholungsbestimmung im Abstand von etwa 4 Wochen bestätigt werden. Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des LDL-C kaum. Cholesterin und LDL-C dürfen daher auch in postprandialen Proben interpretiert werden (wenn sie methodisch einwandfrei gemessen sind). TG steigen postprandial an. Optimal ist, wenn das Körpergewicht der Patienten 2–3 Wochen vor der Blutentnahme konstant war und keine wesentlichen Veränderungen der Diät vorgenommen wurden.

In der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zu einer ausgeprägten HLP. Konsumierende Erkrankungen senken das Gesamtcholesterin und LDL-C. Auch akute Erkrankungen (zum Beispiel Myokardinfarkt, Operationen, Verletzungen, Infektionen) beeinflussen die Lipoprotein-Konzentrationen. Von praktischer Bedeutung ist insbesondere der Verlauf des LDL-C beim akuten Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris). Gesamtcholesterin und LDL-C können noch innerhalb von 8 Stunden nach einem Myokardinfarkt interpretiert werden. Danach kommt es als Folge der Akutphase-Reaktion zum Abfall des LDL-C (um bis zu 30 %) und des HDL-C. Eine aussagefähige Lipoprotein-Diagnostik ist daher frühestens 8–12 Wochen nach einem Myokardinfarkt durchführbar. Es stellt sich allerdings die Frage, ob mit einer lipidsenkenden Behandlung so lange zugewartet werden sollte. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist das akute Koronarsyndrom Erstmanifestation der Erkrankung. Oft sind Lipid- und Lipoproteinwerte aus der Zeit vor dem Ereignis nicht bekannt. Wird deren Bestimmung innerhalb der ersten Stunden nach dem Ereignis versäumt, kann eine lipidsenkende Behandlung daher vielmehr auch ohne Kenntnis der Ausgangswerte begonnen werden.

#### Präanalytik

Wird venöses Blut beim stehenden oder sitzenden Patienten entnommen, so sind die Lipoprotein-Konzentrationen um 12 bzw. 6 % höher als beim liegenden Patienten. In der Praxis hat es sich bewährt, die Blutentnahme vorzunehmen, nachdem der Patient 10–15 Minuten gesessen hat. Wird bei der Blutentnahme zu lange gestaut, führt dies zu einer Erhöhung der Lipoprotein-Konzentrationen um bis zu 10 % Lipid- und Lipoproteinwerte im Plasma sind 5 % niedriger als im Serum. Soll Plasma für die Lipidanalytik verwendet werden, so sind

Heparin oder EDTA als Antikoagulans zu empfehlen. Man sollte immer einheitlich verfahren, also entweder immer Serum oder immer Plasma.

### Nüchtern oder nicht nüchtern?

Aktuelle Studien belegen eine nur geringfügige, klinisch nicht signifikante Auswirkung der Nahrungsaufnahme auf das Lipidprofil und somit die Feststellung eines kardiovaskulären Risikos. Experten der EAS (European Atherosclerosis Society) und der EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) vertreten daher in einem Konsensuspapier die Auffassung, Patienten müssten bei einer routinemäßigen Lipidmessung nicht mehr nüchtern erscheinen. Das verbessere die Compliance der Patienten und beschleunige die Entscheidungsfindung. Darüber hinaus sei die Belastung aller Beteiligten reduziert, denn Patienten müssten grundsätzlich nur einmal erscheinen. Cholesterin und LDL-C werden durch übliche Nahrungsaufnahme kaum, HDL-C nicht beeinflusst. Die TG steigen nur um etwa 25 mg/dl (0,28 mmol/l) an [89].

Dies bedeutet jedoch nicht die vollständige Abkehr von der Nüchtern-Messung, sondern vielmehr eine sinnvolle Verzahnung beider Varianten. Eine nüchterne Blutabnahme ist vor allem in folgenden Situationen ratsam:

- Diagnose einer genetisch bedingten Dyslipidämie,
- TG > 440 mg/dl (5 mmol/l) bei Nicht-Nüchtern-Blutabnahme,
- geplanter Therapiebeginn mit Medikamenten wie Steroiden, Östrogenen oder Retinsäure,
- Verlaufskontrolle einer HTG-induzierten Pankreatitis,
- bekannte HTG mit anschließender Überweisung in eine Lipidklinik,
- falls weitere Bluttests nötig sind, die nüchtern erfolgen müssen.

Auch weiterhin sind sehr fettthaltige Mahlzeiten und eine übertriebene Flüssigkeitsaufnahme vor der Messung zu vermeiden, da sie zu Verfälschungen führen.

#### Merke

**Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des LDL-C kaum. TG steigen postprandial um rund 25 mg/dl an (0,28 mmol/l).**

**Schwangerschaft führt zu einer ausgeprägten HLP. Konsumierende Erkrankungen senken das Gesamt- und LDL-C. In der Akutphase (auch nach Myokardinfarkt) sinken LDL-C und HDL-C. Blutentnahme nachdem der Patient 10–15 Minuten gesessen hat, langes Stauen vermeiden. Immer einheitlich verfahren, also entweder immer Serum oder immer Plasma. Patienten müssten bei einer routinemäßigen Lipidmessung nicht unbedingt nüchtern erscheinen. Blutentnahme nüchtern empfohlen bei: Verdacht auf genetische Dyslipidämie, bei TG > 440 mg/dl (5 mmol/l) in postprandialen Proben.**

### Differenzialdiagnostisches Vorgehen in der Praxis

Die Risikoeinschätzung beruht auf den Ergebnissen der Basisdiagnostik und auf klinischen Kriterien wie dem Vorliegen atherosklerosebedingter Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus, chronischer Nierenerkrankung oder sehr hohem LDL-C (> 190 mg/dl, 4,9 mmol/l) und/oder FH (Tab. 1). Sind solche Kriterien nicht erfüllt, soll die Abschätzung des Risikos mit dem europäischen SCORE-Algorithmus erfolgen [90], in den noch Informationen über Alter, Geschlecht, Rauchen und Blutdruck eingehen. In den in der Infobox 3 genannten Fällen sollte neben der Basisdiagnostik auch Lp(a) angefordert werden. Die Risikoeinschätzung führt zur Festlegung eines individuellen Therapieziels für LDL-C.

Bei ausgeprägter HLP (LDL-C über 190 mg/dl oder 4,9 mmol/l und/oder TG über 400 mg/dl oder 4,5 mmol/l) sind weitere differenzialdiagnostische Überlegungen angebracht (Abb. 6).

Zunächst sollte nach Ursachen einer sekundären HLP (Tab. 2, 3) gesucht und diese behandelt werden. Persistiert die HLP, ist an eine primäre HLP zu denken (Tab. 4). Hierbei gestaltet sich die Abklärung der HTG etwas komplexer als die Abklärung einer Erhöhung der LDL. Bei hohen TG empfiehlt sich die Anforderung einer Lipoprotein-Elektrophorese, die zum Verdacht auf eine Typ III-HLP führen kann. Genetische Diagnostik bei Verdacht auf eine primäre HLP sollte gezielt dann angefordert werden, nachdem die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund anhand klinischer Algorithmen/Kriterien abgeschätzt wurde (Dutch Lipid Clinics Network Score, Tab. 9 [91]; „FCS“-Score, Tab. 10 [61]).

## KERNAUSSAGEN

- Basisuntersuchungen auf Fettstoffwechselstörungen sind Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und TG.
- Die Basisuntersuchungen dienen der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, der Diagnose spezifischer, oft primärer Hyperlipoproteinämien, der Etablierung der Indikation für nicht medikamentöse und/oder medikamentöse lipidsenkende Maßnahmen und der Bestimmung der Wirkung solcher Maßnahmen.
- Zentrale therapeutische Zielgröße ist das LDL-C, dessen Konzentration in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko bestimmte Schwellenwerte nicht überschreiten soll.
- Als primäre Hyperlipoproteinämien bezeichnet man solche mit bekannter oder noch nicht bekannter genetischer Ursache. Sie gehen mit ausgeprägten Veränderungen der Lipoprotein-Konzentrationen, oft schon im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter, einher. Die Diagnose wird durch genetische Untersuchungen gestellt.
- Häufiger als primäre sind sekundäre Hyperlipoproteinämien, oft als Folge von Adipositas, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen und der Einnahme von Medikamenten. Zum Nachweis sekundärer HLP sind Glukose, HbA1c, TSH, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff, Eiweiß und Eiweiß im Urin sinnvoll. Sekundäre Hyperlipoproteinämien können durch die Behandlung der Grunderkrankung oder Vermeidung der Auslöser (teilweise) gebessert werden.
- Wesentliche ergänzende Laboruntersuchungen sind Messung des Apo B, des Lp (a), die Errechnung des non-HDL-C und die Lipoprotein-Elektrophorese.
- Apo B und non-HDL-C sind sekundäre therapeutische Zielgrößen. Sie reflektieren die Summe der Konzentrationen atherogener Lipoproteine im Plasma. Non-HDL-C wird aus den Ergebnissen der Basisuntersuchungen errechnet. Die Bestimmung des Apo B ist auch postprandial möglich und gut standardisiert. Indikationen für die zusätzliche Bestimmung von Apo B sind HTG, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom oder sehr niedrige Konzentrationen des LDL-C.
- Die Messung des Lp (a) ist indiziert bei moderatem und hohem Risiko für Gefäßerkrankungen, Progression von Atherosklerose bei „gut eingestelltem“ LDL-C, familiärer Häufung von Atherosklerose oder hohem Lp (a), Hinweisen auf hohes Lp(a) in der Lipoprotein-Elektrophorese, Aortenstenose und bei Patienten, bei denen Statine schlecht wirken.
- Die Lipoprotein-Elektrophorese mit enzymatischer Anfärbung des Cholesterins liefert wenigstens 4 Fraktionen: Chylomikronen (bleiben an der Auftragsstelle hängen),  $\beta$ -Lipoproteine (LDL), prä- $\beta$ -Lipoproteine (VLDL) und  $\alpha$ -Lipoproteine (HDL). Mit speziellen Gelen lässt sich auch Lp (a) darstellen. Die Lipoprotein-Elektrophorese erlaubt die „störungsfreie“ Bestimmung des LDL-C bei hohen TG und ist beim Ausschluss einer Typ III-HLP (breite  $\beta$ -Bande) hilfreich.

*Auch erschienen in: Dtsch Med Wochenschr 2023; 148: e120-e146, DOI: 10.1055/a-1516-2511*

---

## Interessenkonflikt

W. M. ist leitender Angestellter der SYNLAB Holding Deutschland GmbH. Er hat Forschungsunterstützung und Honorare erhalten von AMGEN GmbH, Sanofi, Amryt Pharmaceuticals, Abbott Diagnostics und von Akzea Therapeutics. Er hat Honorare erhalten von Novartis Pharma GmbH, Vifor Pharma und Daiichi-Sankyo.

---

## Autorinnen/Autoren

### Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

ist am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz (A) und Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim. Er ist auch Leiter der SYNLAB-Akademie für ärztliche Fortbildung.

### Assoz. Prof. Dr. rer. nat. Hubert Scharnagl

ist Biochemiker und Leiter der Forschungsgruppe Lipoproteine am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz.

### Dr. rer. nat. Marcus Kleber

fokussiert sich in seiner wissenschaftlichen Arbeit an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg auf genetische und biochemische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Seit 2020 beschäftigt er sich mit der genetischen Diagnostik u.a. von Fettstoffwechselstörungen am SYNLAB MVZ für Humangenetik Mannheim.

## Literatur

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
3. Blanke P. The distribution of lipoprotein concentrations in Germany. in preparation 2023.
4. März W, Beil FU, Dieplinger H. Genetic diseases of lipid metabolism – Focus familial hypercholesterolemia. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: e50–e61. doi:10.1055/a-1516-2541
5. März W, Grammer TB, Delgado G et al. Congenital disorders of lipoprotein metabolism. *Herz* 2017; 42: 449–458. doi:10.1007/s00059-017-4578-x
6. Katzmann JL, Lehmann M, Tunnemann-Tarr A et al. Cutaneous manifestations in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2021; 333: 116–123. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.007
7. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: Current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018; 64: 1006–1033. doi:10.1373/clinchem.2018.287037
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Gesundheitsvorsorge: Der Check-up für Erwachsene. Im Internet (Stand: 04.09.2023): [www.kbv.de/html/3500.php](http://www.kbv.de/html/3500.php)
9. Fath F, Bengeser A, Barresi M et al. FH ALERT: Efficacy of a novel approach to identify patients with familial hypercholesterolemia. *Sci Rep* 2021; 11: 20421. doi:10.1038/s41598-021-99961-y
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kinderuntersuchungsheft. Im Internet (Stand: 04.09.2023): [www.g-ba.de/downloads/17-98-4160/2023-05-12\\_G-BA\\_Kinderuntersuchungs\\_heft\\_WEB\\_WZ\\_PW.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-4160/2023-05-12_G-BA_Kinderuntersuchungs_heft_WEB_WZ_PW.pdf)
11. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128 (Suppl. 5): S213–S256. doi:10.1542/peds.2009-2107C
12. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD et al. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2011; 5: S30–S37. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.453
13. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 1547–1556. doi:10.1056/NEJMoa1816454
14. 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: 2459–2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
15. Klose G, Laufs U, März W et al. Familial hypercholesterolemia: Developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* 2014; 111: 523–529. doi:10.3238/arztebl.2014.0523
16. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Manual of laboratory operations: lipid and lipoprotein analysis (revised). US Government Printing Office, Washington, DC Report No: (NIH) 75-67815. 1982
17. Nauck M, Winkler K, März W et al. Quantitative determination of high-, low-, and very-low-density lipoproteins and lipoprotein(a) by agarose gel electrophoresis and enzymatic cholesterol staining. *Clin Chem* 1995; 41: 1761–1767
18. Nauck M, Winkler K, Wittmann C et al. Direct determination of lipoprotein(a) cholesterol by ultracentrifugation and agarose gel electrophoresis with enzymatic staining for cholesterol. *Clin Chem* 1995; 41: 731–738

### Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Günther Silbernagel

ist Facharzt für Innere Medizin und Angiologie und Atherosklerose-Forscher.

### Prof. Dr. med. Matthias Nauck

ist Facharzt für Laboratoriumsmedizin und Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin an den medizinischen Versorgungszentren der Universitätsmedizin Greifswald.

### Prof. Dr. med. Dirk Müller Wieland

ist Endokrinologe und Diabetologe. Klinisch-wissenschaftlicher Schwerpunkt: Störungen des Fettstoffwechsels und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Diabetes mellitus. Seit 2016 an der Medizinischen Klinik des UK der RWTH Aachen.

### Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein

ist Facharzt für Labormedizin. Seit 2001 Ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Direktor des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsospitals Zürich.

---

## Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. med. Winfried März

SYNLAB Akademie

P5,7

68167 Mannheim

Tel.: +49/6 21/43 17 94 32

[winfried.maerz@synlab.com](mailto:winfried.maerz@synlab.com)

19. Rief M, Raggam R, Rief P et al. Comparison of two nuclear magnetic resonance spectroscopy methods for the measurement of lipoprotein particle concentrations. *Biomedicines* 2022; 10. doi:10.3390/biomedicines10071766
20. Siekmeier R, März W, Groß W. Precipitation of low density lipoproteins with sulfated polyanions: Three methods compared. *Clin Chem* 1988; 177: 221–230
21. Siekmeier R, März W, Groß W. Insufficient accuracy and specificity of polyanion precipitation methods for the quantitation of low density lipoproteins. *Clin Chem* 1990; 36: 2109–2113
22. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002; 48: 236–254
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502
24. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 732–739. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.079
25. Sampson M, Ling C, Sun Q et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 540–548. doi:10.1001/jamacardio.2020.0013
26. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB et al. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023; 44: 1432–1445. doi:10.1093/eurheartj/ehac822
27. Scharnagl H, Kleber ME, März W. Letter by Scharnagl et al regarding article, „Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation“. *Circulation* 2014; 129: e654. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006433
28. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. 2023. <https://www.rfb.bio/pdf/Rili-BAEK-05-2023.pdf>
29. MacDonald R. Quality assessment of quantitative analytical results in laboratory medicine by root mean square of measurement deviation. *J Lab Med* 2006; 30 (3): 111–117
30. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H et al. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 426–431. doi:10.1515/CCLM.2001.068
31. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010; 56: 977–986. doi:10.1373/clinchem.2009.142810
32. Miida T, Nishimura K, Okamura T et al. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2014; 233: 253–259. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.033
33. Vesper HW, Wilson PW, Rifai N. A message from the laboratory community to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV. *Clin Chem* 2012; 58: 523–527. doi:10.1373/clinchem.2011.178202
34. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014; 233: 83–90. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016
35. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000. doi:10.1001/jama.2009.1619
36. von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J* 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac605
37. von Eckardstein A, März W, Laufs U. HDL – quo vadis? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2023. doi:10.1055/a-15162731
38. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 634–642. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.060
39. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017; 38: 2478–2486. doi:10.1093/eurheartj/ehx163
40. Zewinger S, Speer T, Kleber ME et al. HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2014; 25: 1073–1082. doi:10.1681/ASN.2013050482
41. Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME et al. Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2015; 36: 3007–3016. doi:10.1093/eurheartj/ehv352
42. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 1597–1607. doi:10.1093/eurheartj/ehx118
43. März W, Kleber ME, Scharnagl H et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106 (9): 663–675. doi:10.1007/s00392-017-1106-1
44. März W, Kleber ME, Scharnagl H et al. [Clinical importance of HDL cholesterol]. *Herz* 2017; 42: 58–66. doi:10.1007/s00059016-4499-0
45. Ritsch A, Scharnagl H, März W. HDL cholesterol efflux capacity and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1870–1871. doi:10.1056/NEJMc1503139#SA3
46. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of Torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–2122. doi:10.1056/NEJMoa0706628
47. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of Dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–2099. doi:10.1056/NEJMoa1206797
48. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC et al. Effects of Anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1217–1227. doi:10.1056/NEJMoa1706444
49. März W, Blanke P, Gouni-Berthold I et al. Schwere Hypertriglyceridämien – Konsensus zur Klassifikation, Diagnostik und Behandlung. in Vorbereitung 2023.
50. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M et al. „European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses“: a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Current Vascular Pharmacology* 2011; 9: 533–571. doi:10.2174/157016111796642661

51. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634–1639. doi:10.1016/S0140-6736(10)60545-4
52. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427–436. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1026
53. Crosby J, Peloso GM, Auer PL et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 22–31. doi:10.1056/NEJMoa1307095
54. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 32–41. doi:10.1056/NEJMoa1308027
55. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626–635. doi:10.1016/S0140-6736(14)61177-6
56. Merkel M, Muller-Wieland D, Laufs U et al. Triglycerides – assessment as risk factor and therapeutic goals. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 1286–1295. doi:10.1055/a-1516-2661
57. März W, Scharnagl H, Winkler K et al. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2004; 110: 3068–3074. doi:10.1161/01.CIR.0000146898.06923.80
58. Silbernagel G, Scharnagl H, Kleber ME et al. LDL triglycerides, hepatic lipase activity, and coronary artery disease: An epidemiologic and Mendelian randomization study. *Atherosclerosis* 2019; 282: 37–44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.024
59. Balling M, Afzal S, Davey Smith G et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 136–152. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.019
60. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276: 34–44, 94–103, 148–156, 215–225, 273–281
61. Moulin P, Dufour R, Aversa M et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis* 2018; 275: 265–272. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
62. Bardey F, Rieck L, Spira D et al. Clinical characterization and mutation spectrum of patients with hypertriglyceridemia in a German outpatient clinic. 2023
63. Nauck M, Winkler K, Siekmeier R et al. Pseudo-pseudohypertriglyceridemia: a case of increased free glycerol without evidence for glycerol kinase deficiency. *Clin Chem* 1995; 41: 619–620
64. Kostner KM, März W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur Heart J* 2013; 34: 3268–3276. doi:10.1093/eurheartj/ehf053
65. Reuser A, Koenig W, Laufs U. Lp(a) and its role in cardiovascular diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 1564–1570. doi:10.1055/a-1516-2701
66. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43: 3925–3946. doi:10.1093/eurheartj/ehac361
67. Schatz U, Fischer S, Muller G et al. Cardiovascular risk factors in patients with premature cardiovascular events attending the University of Dresden Lipid Clinic. *Atherosclerosis Supplements* 2019; 40: 94–99. doi:10.1016/j.atherosclerosisup.2019.08.044
68. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res* 2021; 62: 100053. doi:10.1016/j.jlr.2021.100053
69. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020; 294: 46–61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005
70. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37: 1944–1958. doi:10.1093/eurheartj/ehw152
71. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis* 2019; 289: 206–213. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.015
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523), in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 15.05.2015 B7), in Kraft getreten am 16. Mai 2015.
73. Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. Vergleich quantitativer Bestimmungsmethoden für Lipoprotein (a) (Oktober 2015). Im Internet (Stand: 04.09.2023): [www.dach-praevention.eu/wissenschaftlicher-beitrag/vergleich-quantitativer-bestimmungsmethoden-fuer-lipoprotein-a/](http://www.dach-praevention.eu/wissenschaftlicher-beitrag/vergleich-quantitativer-bestimmungsmethoden-fuer-lipoprotein-a/)
74. Catapano AL, Graham I, De Backer G 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. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
75. Cegla J, Neely RDG, France M et al. Heart UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis* 2019; 291: 62–70. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011
76. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1575–1579. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.051
77. Darling GM, Johns JA, McCloud PI et al. Concurrent use of simvastatin and estrogen–progestin therapy compared with each therapy alone for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Climacteric* 1999; 2: 181–188. doi:10.3109/13697139909038060
78. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128: 2113–2120. doi:10.1161/CIRCULATION-NAHA.113.004678

79. Bea AM, Cenarro A, Marco-Bened V et al. Diagnosis of familial dysbetalipoproteinemia based on the lipid abnormalities driven by APOE2 / E2 genotype. *Clin Chem* 2023; 69: 140–148. doi:10.1093/clinchem/hvac213
80. Grammer TB, Kleber ME, März W et al. Low-density lipoprotein particle diameter and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 31–38. doi:10.1093/eurheartj/ehu055
81. Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apolipoprotein B from measurements of triglycerides and total apolipoprotein B. *Clin Chem* 2008; 54: 907–910. doi:10.1373/clinchem.2007.100941
82. Silbernagel G, Scharnagl H, Saely CH et al. The LDL apolipoprotein B-to-LDL cholesterol ratio: Association with cardiovascular mortality and a biomarker of small, dense LDLs. *Biomedicines* 2022; 10. doi:10.3390/biomedicines10061302
83. Mora S, Otvos JD, Rifai N et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation* 2009; 119: 931–939. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816181
84. März W, Feussner G, Siekmeier R et al. The apolipoprotein B to E ratio: A marker for type III hyperlipoproteinemia. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 743–747
85. Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–2033
86. Di Angelantonio E, Gao P. Emerging Risk Factors C et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307: 2499–2506. doi:10.1001/jama.2012.6571
87. Nauck MS, Nissen H, Hoffmann MM et al. Detection of mutations in the apolipoprotein CII gene by denaturing gradient gel electrophoresis. Identification of the splice site variant apolipoprotein CII-Hamburg in a patient with severe hypertriglyceridemia. *Clin Chem* 1998; 44: 1388–1396
88. Silbernagel G, Chen YQ, Rief M et al. Inverse association between apolipoprotein C-II and cardiovascular mortality: role of lipoprotein lipase activity modulation. *Eur Heart J* 2023; 44: 2335–2345. doi:10.1093/eurheartj/ehad261
89. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2016; 62: 930–946. doi:10.1373/clinchem.2016.258897
90. European Association of Preventive Cardiology. [https://www.es-cardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-tool\\_box/HeartScore](https://www.es-cardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-tool_box/HeartScore)
91. Marks D, Thorogood M, Neil HA et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14. doi:10.1016/s0021-9150(02)00330-1
92. Hevonoja T, Pentikainen MO, Hyvonen MT et al. Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1488: 189–210. doi:10.1016/s1388-1981(00)00123-2
93. Baumstark MW, Kreutz W, Berg A et al. Structure of human low-density lipoprotein subfractions, determined by X-ray small-angle scattering. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1037: 48–57

# Genetische Erkrankungen des Lipidstoffwechsels – Schwerpunkt familiäre Hypercholesterinämie

Winfried März<sup>1</sup>, Frank-Ulrich Beil<sup>2</sup>, Hans Dieplinger<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, MedUni Graz und Medizinische Klinik V, Universitätsmedizin Heidelberg, Universität Heidelberg und Synlab Akademie Mannheim

<sup>2</sup> Universität Hamburg

<sup>3</sup> Institut für Genetische Epidemiologie, MedUni Innsbruck



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



An angeborene Störungen des Fettstoffwechsels ist zu denken, wenn bei jungen Individuen die Konzentrationen des LDL-C über 190 mg/dl (4,9 mmol/l) und/oder der Triglyzeride über 200 mg/dl (2,3 mmol/l) liegen, eine sekundäre Hyperlipoproteinämie (HLP) ausgeschlossen ist oder sich bei Angehörigen ebenfalls erhöhte Lipidkonzentrationen oder frühzeitige Herzinfarkte finden. Für eine primäre HLP spricht auch das Auftreten von Xanthelasma, Arcus lipoides, Xanthomen und abdominalen Beschwerden. Diese Übersicht fasst den Stand der Kenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese dieser primären HLP zusammen.

## ABKÜRZUNGEN

|                |                                                                                  |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABCG</b>    | ATP binding cassette subfamily G member                                          |
| <b>ANGPTL3</b> | angiopoietin-like 3 protein                                                      |
| <b>APOB</b>    | Apolipoprotein B-100                                                             |
| <b>ARH</b>     | autosomal-rezessive Hypercholesterinämie                                         |
| <b>CETP</b>    | Cholesterinester-Transferprotein                                                 |
| <b>DHCR24</b>  | 24 dehydrocholesterol reductase                                                  |
| <b>DLCN</b>    | Dutch Lipid Clinics Network                                                      |
| <b>FH</b>      | familiäre Hypercholesterinämie                                                   |
| <b>FKHL</b>    | familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie                                       |
| <b>GCKR</b>    | glucokinase regulator                                                            |
| <b>GPIHBP1</b> | glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 |
| <b>HDL</b>     | High-density lipoprotein                                                         |
| <b>heFH</b>    | heterozygote FH                                                                  |
| <b>HLP</b>     | Hyperlipoproteinämie                                                             |
| <b>hoFH</b>    | homozygote FH                                                                    |
| <b>LCAT</b>    | Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase                                             |
| <b>LDL</b>     | Low-density lipoprotein                                                          |
| <b>LDL-C</b>   | LDL-Cholesterin                                                                  |
| <b>LDLR</b>    | LDL-Rezeptor                                                                     |
| <b>LIPA</b>    | lysosomale saure Lipase                                                          |
| <b>LMF1</b>    | lipase maturation factor 1                                                       |
| <b>Lp(a)</b>   | Lipoprotein(a)                                                                   |
| <b>LPL</b>     | Lipoprotein-Lipase                                                               |
| <b>MLXIPL</b>  | MLX interacting protein-like                                                     |
| <b>MTP</b>     | mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein                                         |
| <b>PCSK9</b>   | proprotein convertase subtilisin/kexin type 9                                    |
| <b>SAR1B</b>   | secretion associated Ras related GTPase 1B                                       |
| <b>STAP</b>    | signal transducing adaptor protein                                               |

## Einleitung

Die angeborenen Störungen des Lipoprotein-Stoffwechsels (**Abb. 1**), allen voran die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) in heterozygoter und homozygoter Form, haben die ursächliche Beteiligung erhöhter LDL-Cholesterin-Werte (LDL-C-Werte) an der Entstehung der Atherosklerose nachgewiesen [1]. Inzwischen sind mehr als 150 Gen-Orte beschrieben, die mit hohen oder niedrigen Plasma-lipidspiegeln assoziiert sind [2, 3]. In der Praxis wird man sich zunächst in der genetischen Diagnostik auf den Nachweis von Genmutationen beschränken, die zu wesentlichen Veränderungen der Plasmalipide führen (sogenannte monogenetisch bedingte Fettstoffwechsel-Störungen).

Erhebung und Umgang mit genetischen Informationen sind in Deutschland im Gendiagnostikgesetz geregelt. Die genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken haben 3 Kategorien: vorgeburtliche Risikoabklärung sowie diagnostische und prädiktive genetische Untersuchungen (**Tab. 1**).

Die Untersuchung von Indexpatienten auf Vorliegen einer genetisch bedingten Fettstoffwechselstörung ist diagnostisch und kann von jedem approbierten Arzt oder jeder Ärztin ohne weitere Qualifikation veranlasst werden. Die Untersuchung auf Trägerschaft von Anlagen für die spätere Manifestation einer genetischen Erkrankung oder bei Angehörigen, die oft noch symptomlos sind, ist prädiktiv und darf von Fachärzten für Humangenetik oder anderen Ärzten mit zusätzlicher Qualifikation vorgenommen werden.

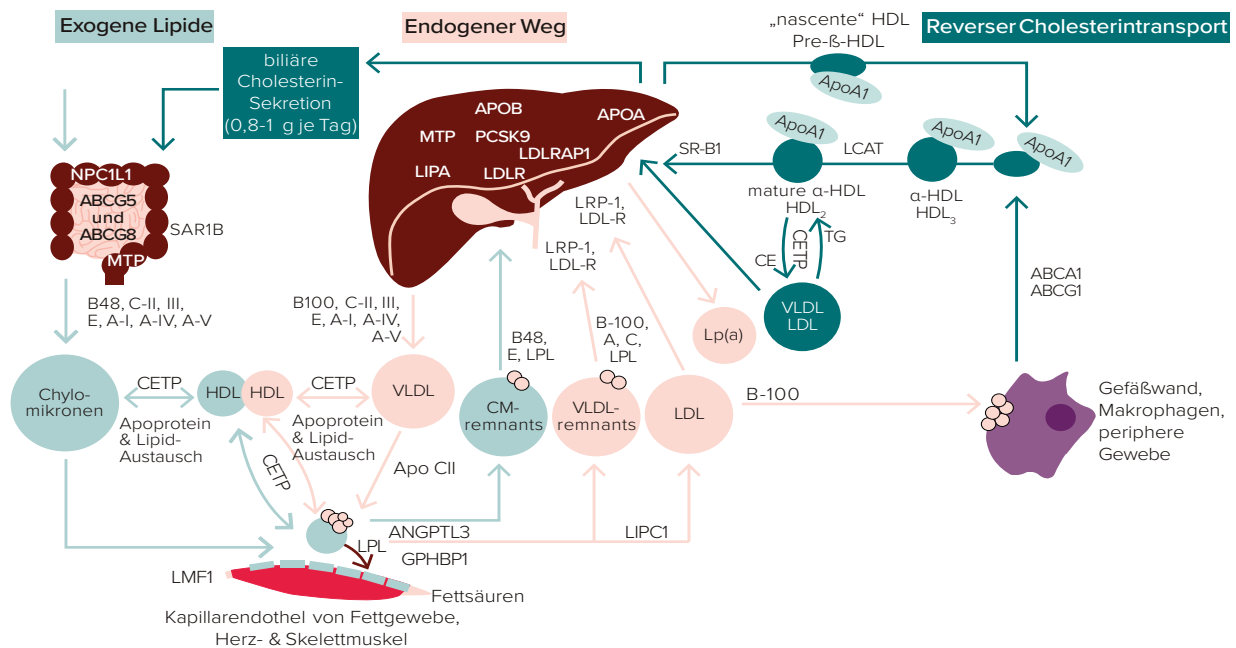


**Abb. 1** Überblick über den Stoffwechsel der Lipoproteine, den man grob in 3 große Gruppen einteilt: den exogenen (über die Nahrung aufgenommenen), den endogenen (hauptsächlich in der Leber stattfindenden) Stoffwechsel der Lipide und ihrer Apolipoproteine sowie den sogenannten „reversen Cholesterintransport“, der atherogenes Cholesterin aus der Peripherie wieder in die Leber „zurückholt“. Die in den beiden Organen Leber und Darm angeführten Gene beziehen sich auf die im Text beschriebenen wichtigsten genetischen Erkrankungen, die ursächlich durch Mutationen in diesen Genen verursacht werden.

**Tab. 1** Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken

|                            | Vorgeburtliche Risikoabklärung                                                              | Diagnostische genetische Untersuchung                                                                       | Prädiktive genetische Untersuchung                                                      |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Untersuchungsziel</b>   | Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung beim Embryo oder Feten | Diagnose einer <b>bestehenden</b> Erkrankung, Feststellung einer Erkrankungsdisposition                     | <b>zukünftige</b> genetische Erkrankung, Anlageträgerschaft mit Relevanz für Nachkommen |
| <b>Arztvorbehalt</b>       | Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit besonderer Zusatzqualifikation                    | Ärzte                                                                                                       | Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit besonderer Zusatzqualifikation                |
| <b>genetische Beratung</b> | „muss“ durchgeführt werden                                                                  | „soll“ angeboten werden („muss“ angeboten werden bei Erkrankungen, für die es keine wirksame Therapie gibt) | „muss“ durchgeführt werden                                                              |

Genetische Untersuchungen dürfen nur nach ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung vorgenommen werden. Bei diagnostischen genetischen Untersuchungen soll dem Patienten eine genetische Beratung angeboten werden. Sie muss angeboten werden, wenn bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung eine genetische Erkrankung oder gesundheitliche Störung festgestellt wurde, für die es keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Bei prädiktiven genetischen Untersuchungen und Untersuchungen zur vorgeburtlichen Risikoabklärung muss eine Beratung nicht nur angeboten, sondern im Regelfall durchgeführt werden.

## Störungen im Cholesterin-Stoffwechsel

### Autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie

Es wird geschätzt, dass bei etwa jedem 250sten Menschen in Deutschland eine autosomal-dominante FH besteht [4]. FH geht mit einer Erhöhung der LDL-C-Konzentrationen im Blut und meist fortschreitender Atherosklerose einher, auch wenn keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen. FH ist definiert als eine Störung im Abbau der LDL. Bei 93 % der Betroffenen liegen die verantwortlichen Mutationen im Gen des LDL-Rezeptors (LDLR) [5–7], bei 5 % findet man Mutationen der rezeptorbindenden Domäne des LDL-Apolipoproteins B-100 (APOB) [8, 9] und bei 2 % Gain-of-Function-Mutationen des Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) [10–15]. PCSK9 ist eine intrazelluläre Protease, die am zellulären Abbau von LDL-Rezeptoren beteiligt ist. Wenn es aufgrund genetischer Veränderungen eine erhöhte

**Tab. 2 Genetische Diagnostik bei Verdacht auf angeborene Fettstoffwechsel-Störungen.**

| Erkrankung                                                                               | Gene                                                                     | Häufigkeit  |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Störungen im Stoffwechsel des Cholesterins und der LDL</b>                            |                                                                          |             |
| autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH)                                  | LDLR, APOB, PCSK9, STAP1                                                 | 1:250       |
| autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (ARH)                                           | LDLRAP1                                                                  | selten      |
| polygene Hypercholesterinämie                                                            | 12 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf LDL-C                          | etwa 1:150  |
| familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL)                                        | ca. 40 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf LDL-C und auf Triglyzeride | etwa 1:100  |
| Abetalipoproteinämie                                                                     | MTP                                                                      | selten      |
| Hypobetalipoproteinämie, dominant                                                        | PCSK9, APOE, ANGPTL3, APOB, NPC1L1                                       | selten      |
| Hypobetalipoproteinämie, rezessiv                                                        | SAR1B                                                                    | selten      |
| familiäre Phytosterolämie                                                                | ABCG5, ABCG8, NPC1L1                                                     | selten      |
| zerebrotendinöse Xanthomatose                                                            | CYP27A                                                                   | selten      |
| Desmosterolose                                                                           | DHCR24                                                                   | selten      |
| Cholesterinester Speicherkrankheit, Wolman'sche Erkrankung                               | LIPA                                                                     | selten      |
| erhöhtes Lipoprotein(a) (> 30 mg/dl)                                                     | LPA                                                                      | 1:5–1:10    |
| <b>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine</b> |                                                                          |             |
| Typ III Hyperlipoproteinämie                                                             | APOE, 11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride             | 1:2 000     |
| Mangel an hepatischer Lipase                                                             | LIPC, 11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride             | selten      |
| <b>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine</b>          |                                                                          |             |
| Familiäre Chylomikronämie                                                                | LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1                                         | 1:1 000 000 |
| Polygene Hypertriglyzeridämie                                                            | 11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride                   | 1:50        |
| Lipodystrophien                                                                          | 21 Kandidatengene                                                        | selten      |
| <b>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der HDL</b>                                      |                                                                          |             |
| APOA1-Mangel                                                                             | APOA1                                                                    | selten      |
| APOA1-assoziierte Amyloidose                                                             | APOA1                                                                    | selten      |
| Tangier disease                                                                          | ABCA1                                                                    | selten      |
| LCAT - Mangel                                                                            | LCAT                                                                     | selten      |
| CETP - Mangel                                                                            | CETP                                                                     | selten      |
| Polygene Hypoalphalipoproteinämie                                                        | 21 Kandidaten-Gene                                                       | selten      |
| <b>Risikoabschätzung, Pharmakokinetik</b>                                                |                                                                          |             |
| genetisches Herzinfarktrisiko                                                            | 11 Polymorphismen in Risikogenen                                         |             |
| Statin-assoziiertes Muskelsyndrom, Myopathien                                            | 14 Kandidaten-Gene                                                       |             |

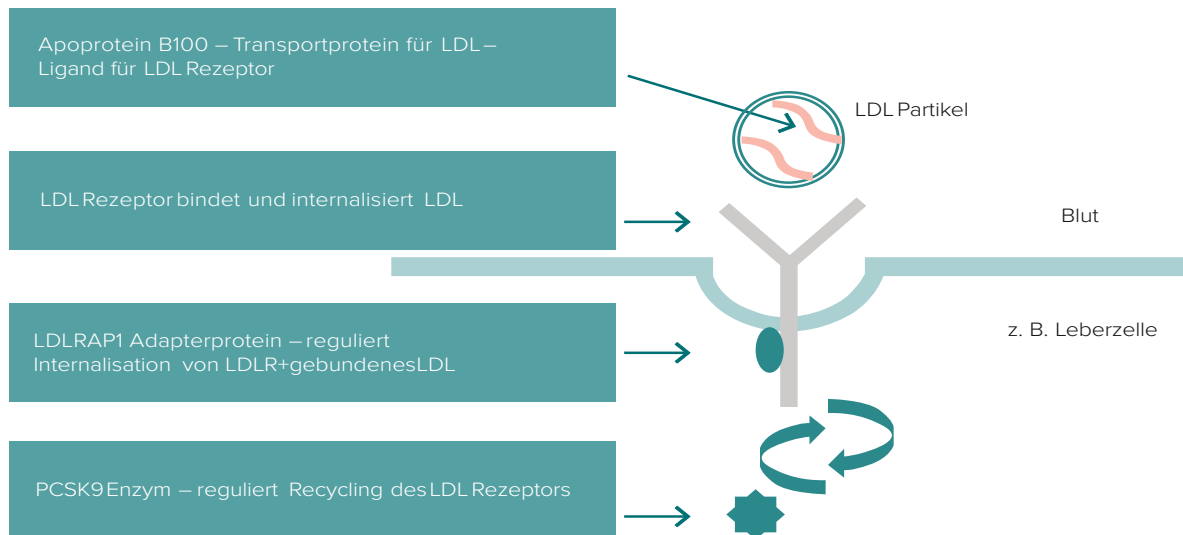


**Abb. 2** Familiäre Hypercholesterinämie wird durch zahlreiche Mutationen in 4 Genen im LDL-Rezeptor-Stoffwechselweg verursacht. Es wurden bislang ca. 580 Mutationen im Gen von Apolipoprotein B-100 (APOB), dem Trägerprotein für LDL und gleichzeitig Ligand des LDL-Rezeptors (LDLR), in FH-Patienten gefunden; die Mehrzahl davon in der LDL-Rezeptor-bindenden Domäne, die von Exon 26 kodiert wird. Circa 5000 Mutationen, größtenteils in Exon 4 (Liganden-bindende Domäne), wurden im Gen des LDL-Rezeptors beschrieben, der zirkulierendes LDL bindet, internalisiert und in Lysosomen abbaut. Dafür wurden 2 weitere wichtige funktionelle Gene/Proteine beschrieben, LDLR-AP1 und PCSK9, die die Internalisation bzw. das Recycling des LDL-Rezeptors regulieren. In ersterem sind sehr selten, in zweiterem bislang ca. 355 Mutationen bei FH beschrieben worden [17].

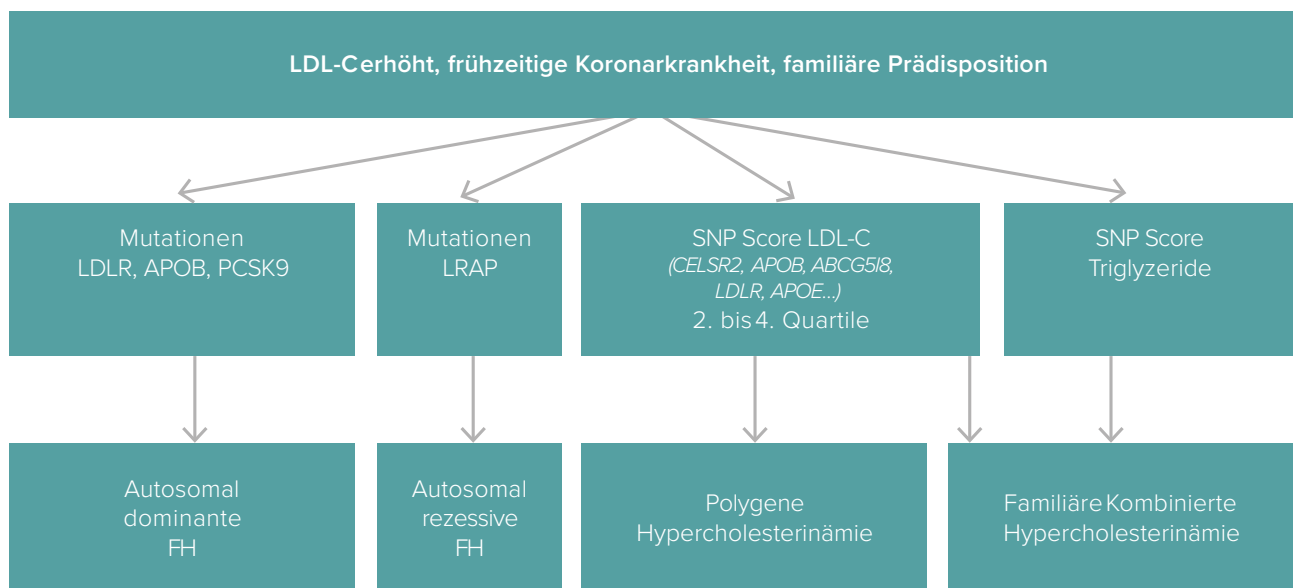


**Abb. 3** Systematik genetisch bedingter Erhöhungen des LDL-C. Die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine Störung im Abbau der LDL als Folge von Mutationen in den Genen für LDL-Rezeptor (LDLR), Apolipoprotein B (APOB) und Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9). Die sehr seltene autosomal-rezessive FH ist auf Mutationen im Gen des LDL-Rezeptor-Adapter-Proteins (LRAP) zurückzuführen [22]. Gelingt bei klinischem Verdacht auf FH und nach Ausschluss einer sekundären Erhöhung des LDL-C der Nachweis einer Mutation in diesen Genen nicht, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine polygene Hypercholesterinämie [13, 14]. Sie kommt durch Zusammentreffen genetischer Polymorphismen mit Einfluss auf das LDL-C zustande. Die familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL) ist ebenfalls häufig (1:100) und kommt bei bis zu 10 % der Patienten mit frühem Myokardinfarkt vor. In den betroffenen Familien trifft man unterschiedliche Lipoprotein-Phänotypen an; LDL-C und/oder Triglyzeride sind erhöht. Die FKHL ist polygen vererbt und entsteht durch variable Kombinationen von SNP mit Wirkungen auf Triglyzeride und LDL-C [14]. SNP: single nucleotide polymorphism. CELSR2: Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2. APOB: Apolipoprotein B. ABCG5/8: ATP-binding cassette sub-family G member 5/8. LDLR: low density lipoprotein receptor. APOE: Apolipoprotein E.

**Tab. 3** Punkteschema des Dutch Lipid Clinics Network [20, 21] zur klinischen Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer autosomal-dominanten familiären Hypercholesterinämie.

| Kriterium                                                                                                         | Punkte |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Familienanamnese</b>                                                                                           |        |
| Verwandter ersten Grades mit frühzeitigen kardiovaskulären Ereignissen oder LDL-C > 95. Perzentile                | 1      |
| Verwandter ersten Grades mit Xanthomen oder Arcus lipoides oder Kinder unter 18 Jahren mit LDL-C > 95. Perzentile | 2      |
| <b>Anamnese</b>                                                                                                   |        |
| frühzeitige KHK                                                                                                   | 2      |
| frühzeitige zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit                                 | 1      |
| <b>Körperliche Untersuchung</b>                                                                                   |        |
| Sehnenxanthome                                                                                                    | 6      |
| Arcus lipoides (< 45 Jahre)                                                                                       | 4      |
| <b>LDL-Cholesterin</b>                                                                                            |        |
| > 328 mg/dl (8.5 mmol/l)                                                                                          | 8      |
| 250 – 328 mg/dl (6.5 – 8.5 mmol/l)                                                                                | 5      |
| 193 – 259 mg/dl (5.0 – 6.0 mmol/l)                                                                                | 3      |
| 155 – 193 mg/dl (4.0 – 6.0 mmol/l)                                                                                | 1      |
| <b>Genetik</b>                                                                                                    |        |
| Mutationsnachweis                                                                                                 | 8      |

8 und mehr Punkte: Diagnose sehr wahrscheinlich  
 6 und 7 Punkte: Diagnose wahrscheinlich  
 3 bis 5 Punkte: Diagnose möglich  
 Für die Berechnung des Scores werden die maximalen Punktzahlen aus jeder der Kategorien Familienanamnese, Anamnese, körperliche Untersuchung, LDL-C und Genetik zusammengezählt. Die Berechnung des Scores kann online vorgenommen werden, siehe auch <http://www.fhscore.eu>

Aktivität aufweist (Gain of Function), werden mehr LDL-Rezeptoren als normalerweise abgebaut. Neuerdings werden Mutationen des STAP1 (signal transducing adaptor protein) als Ursache einer FH diskutiert (Tab. 2) [16]. Mittlerweile sind ca. 5000 Mutationen im LDLR-Gen, 580 Mutationen im APOB-Gen sowie 355 Mutationen im Gen für PCSK9 bei FH-Patienten bekannt [17] (Abb. 2).

Zwischen 5 % und 10 % aller Koronarkranken unter 55 Jahren haben eine heterozygote FH (heFH) [18, 19]. Das LDL-C ist mit 190–350 mg/dl (5,2–9,1 mmol/l) ungefähr 2-fach erhöht. Bei Männern mit heFH beträgt das Risiko für eine koronare Herzkrankheit 90 % bis zum 60. Lebensjahr, bei Frauen 40 %. Das entspricht einer 12- bis 13-fachen Steigerung des Risikos [18, 19] und einer Verringerung der Lebenserwartung um etwa 15 Jahre. Die Hälfte der Verwandten ersten Grades ist ebenfalls betroffen. Patienten mit homozygoter FH (hoFH)

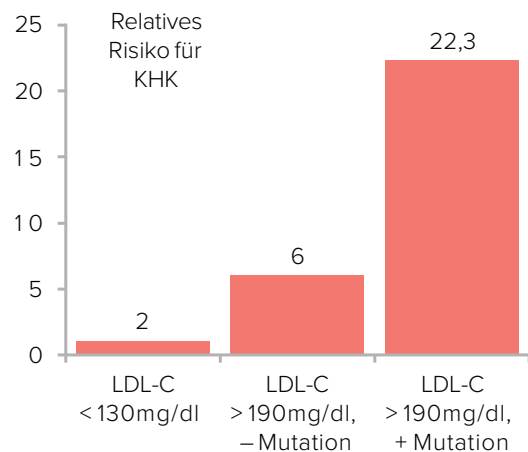


**Abb. 4** Nachweis von FH-Mutationen und Koronarrisiko. Von 20 485 Personen ohne koronare Herzkrankung (KHK) hatten 1386 (6,7 %) ein LDL-C über 190 mg/dl (4,9 mmol/l). 24 dieser Personen hatten Mutationen in den Genen LDLR, APOB oder PCSK9. Im Vergleich zu Personen mit LDL-C unter 130 mg/dl (3,4 mmol/l) ohne Mutation hatten Personen mit LDL-C über 190 mg/dl (Mittelwert 203 mg/dl) ein 6-fach erhöhtes Risiko für KHK. Bei LDL-C über 190 mg/dl (Mittelwert 205 mg/dl) und nachgewiesener FH-Mutation war hingegen das Risiko 22-fach erhöht. Auch bei Konzentrationen des LDL-C unter 190 mg/dl erhöhte das Vorliegen pathogener Mutationen das Risiko etwa 2-fach (Abb. basiert auf Daten aus [15]).

haben in der Regel ein LDL-C zwischen 600 und 1000 mg/dl (15,5 und 25,9 mmol/l). Die koronare Herzkrankheit manifestiert sich häufig im 1. Lebensjahrzehnt.

Die Indikation für eine genetische Untersuchung kann mit dem Punkteschema des Dutch Lipid Clinics Network (DLCN) [20, 21] gestellt werden (Tab. 3, [www.fhscore.eu](http://www.fhscore.eu)). Ab einem Punktwert von 6 ist eine molekulargenetische Untersuchung sinnvoll. Der Nachweis der verantwortlichen genetischen Variante gelingt dann in mehr als 70 % der Fälle [7]. In vielen Lipidzentren werden bei Kindern und Jugendlichen alternativ zum DLCN-Score die Simon-Broome-Kriterien zur Diagnose von FH herangezogen.

Nur etwa ein Zehntel aller Patienten mit isolierter Erhöhung des LDL-C > 190 mg/dl hat tatsächlich eine FH. Differenzialdiagnosen sind:

- polygene Hypercholesterinämie,
- autosomal-rezessive Hypercholesterinämie,
- familiäre kombinierte HLP (FKHL) (Abb. 3),
- sekundäre Hypercholesterinämien (schwere Hypothyreose).

Die klinische Bedeutung des Mutationsnachweises belegt eine Studie von Khera u. Mitarb. [15] (Abb. 4).

#### Merke

Bei Nachweis einer sicher pathogenen Mutation in den Genen LDLR, APOB oder PCSK9 besteht ein höheres kardiovaskuläres Risiko als bei gleich hoher LDL-C-Konzentration – hervorgerufen durch polygene Varianten [15, 23].

Die Bedeutung der Genotypisierung für die Diagnose von FH wurde kürzlich eindrucksvoll bestätigt durch eine große Studie an 160 000 Isländern, die in nur etwa 5 % der klinisch diagnostizierten FH-Fällen eine monogene Ursache fand, während die überwiegende Mehrheit der FH-Patienten polygenen Ursprungs war [24].

Weitere Gründe für die molekulare Diagnostik bei FH sind folgende [4]:

- Die molekulare Diagnose **verbessert die Therapietreue** [25].
- Nach Identifizierung des genetischen Defekts in einer Familie (im sogenannten Index-Patienten) können Mutations-träger unter den Angehörigen identifiziert werden (**Kaskadenscreening**) [13, 26].
- Bei Patienten mit gesicherter FH wird das **globale kardio-vaskuläre Risiko** mit Risiko-Algorithmen unterschätzt. Deshalb werden asymptomatische Personen mit FH auch ohne weitere Risikofaktoren als Patienten mit hohem Risiko eingestuft [27, 28].

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Vallejo-Vaz u. Mitarb. wurden erstmals globale Registerdaten von 42 000 erwachsenen FH-Patienten aus 56 Ländern (darunter auch Deutschland, Österreich und Schweiz) zusammengefasst [29]. Die wichtigsten Erkenntnisse daraus:

- FH wird nach wie vor viel zu spät diagnostiziert (bei Frauen sogar noch später als bei Männern).
- Mit klassischer Monotherapie werden die Zielwerte in vielen Fällen nicht erreicht.
- Kardiovaskuläre Zwischenfälle geschehen seltener in den (deutlich jüngeren) Nicht-Index-FH-Patienten einer Familie.

#### **Autosomal-rezessive Hypercholesterinämie**

Die bisher bekannten Patienten mit autosomal-rezessiver Hypercholesterinämie (ARH) bieten klinisch das Bild einer homozygoten FH, wobei Eltern und Großeltern gewöhnlich normolipämisch sind. Die Erkrankung wird durch Mutationen des LDL-Rezeptor-Adapter-Proteins LDLRAP1 verursacht [22].

#### **Polygene Hypercholesterinämie**

Nicht bei allen Patienten, die aufgrund der klinischen Kriterien eine mögliche oder wahrscheinliche FH haben, lassen sich Mutation der typischen Gene für FH nachweisen [30–33].

#### **Merke**

**Gelingt der Nachweis von Mutationen in den Genen LDLR, APOB oder PCSK9 bei Patienten mit den klinischen Merkmalen einer FH nicht, handelt es sich nicht um autosomal-dominante FH, sondern in 90 % der Fälle um eine polygene Hypercholesterinämie [13, 14, 26].**

Sie entsteht durch Zusammenwirken von Mutationen oder Polymorphismen (Allelfrequenzen über 1%), die für sich allein genommen das LDL-C nur wenig erhöhen, aber in der

Summe einen großen Effekt haben können (**Tab. 2**). Polymorphismen in 12 Genen (darunter PCSK9, APOB, ABCG8, LDLR und APOE) mit signifikanten Effekten auf erhöhte LDL-Konzentrationen wurden beschrieben [13, 14, 34]. Mittlerweile wurden genetische Scores mit einer noch höheren Anzahl an untersuchten Genen mit höherer diagnostischer Treffsicherheit publiziert [35]. Mit diesen Risiko-Scores kann daher eine polygene Hypercholesterinämie immer besser erfasst und einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Da die Genetik bei polygener Hypercholesterinämie jedoch wesentlich komplexer ist als bei monogener FH, funktioniert das Kaskadenscreening bei ersterer innerhalb von Familien leider nicht.

#### **Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie**

Die FKHL ist mit einer Prävalenz von 1:100 die häufigste Form der primären HLP. Rund 10 % der Patienten mit Myokardinfarkt haben eine FKHL. Bei der FKHL sind LDL-C und/oder Triglyzeride erhöht. Xanthome machen die Diagnose unwahrscheinlich. Die Pathogenese ist unklar, vielleicht spielt eine erhöhte Produktion von VLDL eine Rolle. Diese kann zur Hypertriglyzeridämie führen, bei Patienten mit effizienterer Lipolyse steht hingegen eine erhöhte LDL-C-Konzentration im Vordergrund. Familienmitglieder mit Hypertriglyzeridämie haben vermutlich ein genauso hohes Risiko für KHK wie die Familienmitglieder mit Hypercholesterinämie. Die Vererbung ist am ehesten polygen; Mutationen oder Polymorphismen in mindestens 40 Genen, die LDL-C und Triglyzeride erhöhen, wurden als mit FKHL assoziiert beschrieben [36–39] (**Tab. 2**).

#### **Abetalipoproteinämie, Hypobetalipoproteinämie und Anderson'sche Erkrankung**

Die **Abetalipoproteinämie** ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, bei der VLDL und LDL praktisch vollständig fehlen. Klinisch findet man:

- Fettmalabsorption,
- Fettleber,
- Akanthozytose,
- spinozerebelläre Ataxie,
- periphere Neuropathie,
- Retinitis pigmentosa,
- Myopathie.

Defekte des Gens für das mikrosomale Triglyzerid-Transferprotein (MTP), das für den intrazellulären Zusammenbau AP-OB-haltiger Lipoproteine essenziell ist, wurden als Ursache identifiziert [40].

Im Gegensatz zur Abetalipoproteinämie wird die **Hypobetalipoproteinämie** [41] autosomal-kodominant übertragen. LDL-C und APOB sind bei Heterozygoten auf etwa ein Viertel vermindert; die klinischen Symptome sind gering (Bauchschmerzen, Akanthozytose, Neuropathie, Steatosis hepatis). Oft sind Mutationen des APOB-Gens, die zur Synthese verkürzter Formen des Proteins führen, verantwortlich. Loss-of-Function-Mutationen des Gens PCSK9 können auch Ursache einer kodominant vererbten Hypobetalipoproteinämie sein [10, 42]. Sowohl in der heterozygoten als auch homozygoten Form sind die Betroffenen asymptomatisch [43]. Zwei ver-

wandte Probanden mit kombinierter Hypolipidämie waren zusammengesetzt heterozygot für Mutationen des ANGPTL3 (angiopoietin-like 3 protein, Inhibitor von Lipasen) [44].

Bei der **rezessiven Hypobetalipoproteinämie** (chylomicron retention disease, Anderson's disease) kommt es zur Fettmalabsorption infolge verminderter Freisetzung von Chylomikronen aus der intestinalen Mukosa. Verantwortlich für die Erkrankung sind Defekte der SAR1B (secretion associated Ras related GTPase 1B) [45].

### Familiäre Phytosterolämie

Die Phytosterolämie ist eine autosomal-rezessive Erkrankung [46, 47], die klinisch mit der FH verwechselt werden kann (Xanthome). Die Diagnose erfolgt durch Bestimmung der Pflanzensterole im Blut, deren Konzentrationen etwa 50-fach erhöht sind. Bei Kindern sind auch begleitende ausgeprägte Hypercholesterolämien bekannt.

Ursächlich sind Mutationen im ABCG5-Gen (ATP binding cassette subfamily G member 5) oder ABCG8-Gen, die 2 Komponenten eines Steroltransporters kodieren und vor allem im Darm und in der Leber exprimiert werden [47]. Aufgabe des ABCG5 / G8-Kotransporters ist es, bereits resorbierte, aber unveresterte Sterole (und das sind vor allem pflanzliche Sterole) aus der Dünndarmzelle in das Darmlumen und die Gallenwege zurückzutransportieren. Ob Phytosterole eine höhere atherogene Potenz als Cholesterin aufweisen, ist offen. Häufig vorkommende Varianten in diesen Genen sind mit einem leicht erhöhten Herzinfarktrisiko assoziiert [47].

### Zerebrotendinöse Xanthomatose

Die Patienten haben moderat erhöhtes LDL-C und meistens tendinöse Xanthome. Dafür verantwortlich sind Defekte im Gen CYP27A1 (sterol 27 hydroxylase) [48]. Cholestanol ist stark erhöht, die Bildung der Gallensäure Chenodesoxycholsäure ist vermindert. Es entwickeln sich neurologische Ausfallserscheinungen bis hin zu schweren Ataxien. Die Behandlung erfolgt mit Chenodesoxycholsäure [49] und Statinen.

### Desmosterolose

Die Patienten haben aufgrund von Defekten im DHCR24-Gen (24 dehydrocholesterol reductase) hohe Plasmaspiegel von Desmosterol. Sie können bereits in der Kindheit erhebliche neurologische Funktionsstörungen entwickeln. Die Therapie erfolgt mit Statinen [50, 51].

### Mangel an lysosomaler saurer Lipase

Beim Mangel an lysosomaler saurer Lipase (lysosomal acid lipase, LIPA) kommt es zur Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in vielen Organen [52, 53]. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. Es gibt 2 Verlaufsformen, die infantile (Wolman-Krankheit) und die adulte Form (Cholesterinester-Speicherkrankheit). Unbehandelt überleben Kinder mit Wolman-Krankheit kaum das 1. Lebensjahr. Bei der adulten Verlaufsform findet man eine Hepatomegalie, erhöhte Leberenzyme, hohes LDL-C, hohe Triglyzeride und niedriges

HDL-C. Auch beim LIPA-Gen sind häufig vorkommende Varianten mit einem leicht, aber genomweit signifikant erhöhten Herzinfarktrisiko assoziiert [47].

Die Lebenserwartung hängt von der Schwere des Enzymdefekts ab. Die Diagnose wird durch Messung der Enzymaktivität in Zellen des peripheren Blutes, Fibroblasten und/oder den Nachweis von Mutationen im LIPA-Gen gestellt.

### Erhöhtes Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) – Lp(a) – ist ein kovalenter Komplex aus LDL und Apoprotein(a) – Apo(a) [54]. Die Konzentration des Lp(a) ist genetisch durch das Gen für Apo(a) determiniert und schwankt interindividuell in weiten Grenzen [55]. Dafür hauptverantwortlich ist ein Polymorphismus in einem repetitiven Abschnitt auf dem Apo(a)-Gen, das nicht nur die Lp(a)-Konzentration maßgeblich kontrolliert, sondern auch verschieden große Apo(a)-Proteine exprimiert [56]. Etwa 25 % der Menschen weisen pathologisch erhöhte Lp(a)-Konzentrationen von > 30 mg/dl auf [57].

#### Merke

**Erhöhtes Lp(a) ist die mit Abstand häufigste monogene Erkrankung.**

Die Funktion des Lp(a) ist unklar. Lp(a) ist unabhängiger und kausaler Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose [58, 59].

Die Bestimmung der Lp(a)-Konzentrationen ist vor allem bei Personen mit „intermediärem“ kardiovaskulärem Risiko aufgrund gängiger Prognosemodelle (SCORE, Framingham) oder bei Patienten mit frühzeitiger koronarer Herzkrankheit und bei deren Angehörigen indiziert [27, 28, 54, 60]. Eine medikamentöse Senkung des Lp(a) ist zurzeit noch schwierig. Bei schwerer, progredienter Koronarkrankheit und ansonsten gut eingestellten Lipiden kann die Elimination des Lp(a) mittels LDL-Apherese erwogen werden [61].

#### Merke

**In jedem Fall sollten bei hohem Lp(a) (> 30 mg/dl) die Therapieziele für „konventionelle“ Risikofaktoren (LDL-C, Blutdruck) strenger definiert werden.**

### Störungen im Stoffwechsel der Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine

#### Typ-III-Hyperlipoproteinämie

Klinische Charakteristika sind gelblich-rötliche Färbungen der Handlinien, tuberöse oder tuberoeruptive Xanthome. Bei der familiären Typ-III-HLP akkumulieren die Remnants der triglyzeridreichen Lipoproteine im Plasma. Cholesterin und Triglyzeride sind auf Konzentrationen zwischen 300 und 600 mg/dl (3,4 und 6,8 mmol/l) erhöht. Die Lipoprotein-Elektrophorese zeigt eine breite beta-Bande. Das LDL-C ist typischerweise niedrig. Die Störung manifestiert sich etwa nach dem 20. Lebensjahr. Patienten mit Typ-III-HLP haben ein deutlich erhöhtes Atherosklerose-Risiko [62].

Bei mehr als 90 % der Patienten ist der APOE-Phäno- bzw. -Genotyp 2/2. Aber höchstens jeder 20. APOE2/2-Homozygote entwickelt eine Typ-III-HLP. Man nimmt an, dass die Manifestation durch zusätzliche, krankheitsauslösende Faktoren exogener (Alter, Adipositas, Insulinresistenz, Hypothyreose) und anderer genetischer Faktoren (s. Abschnitt „Polygene Hypertriglyzeride“) gefördert wird.

Patienten mit rezessiver Typ-III-HLP sprechen gut auf lipid-modifizierte Diät an. Die Pharmakotherapie erfolgt in erster Linie mit Fibraten, auch Statine können versucht werden.

#### **Mangel an hepatischer Lipase**

Es sind nur wenige Fälle von familiärem Mangel an hepatischer Lipase (LIPC) bekannt. Cholesterin und Triglyzeride sind erhöht. Eruptive und palmare Xanthome können vorkommen. Das Lipoproteinmuster hat Ähnlichkeit mit dem der Typ-III-HLP.

#### **Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine**

##### **Familiäre Chylomikronämie**

Die Chylomikronämie ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung im Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine. Im Nüchternplasma der Patienten findet man Chylomikronen, die Triglyzeride sind erhöht. Meist wird die Diagnose im Kindesalter aufgrund rezidivierender Pankreatitiden, eruptiver Xanthome, Hepatosplenomegalie und einer Lipaemia retinalis gestellt.

Ursachen sind Mutationen im Gen für Lipoprotein-Lipase (LPL), APOC2 (Kofaktor der LPL) [63], GPIHBP1 (glycosyl-phosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1) [64], APOA5 (Kofaktor der LPL) und LMF1 (lipase maturation factor 1). Heterozygote Träger von Mutationen der LPL haben verminderte Enzymaktivitäten und leicht erhöhte Triglyzeride.

##### **Polygene Hypertriglyzeridämie**

Bei Erwachsenen ist die Hypertriglyzeridämie häufig Folge genetischer Polymorphismen und seltener Varianten in Genen des Triglyzerid-Stoffwechsels, darunter APOA5, LPL, APOB, GCKR (glucokinase regulator) und MLXIPL (MLX interacting protein-like) [36–39, 65]. Die Triglyzerid-Konzentrationen liegen zwischen 200 und 500 mg/dl (2,3 mmol/l und 5,7 mmol/l). LDL-C und HDL-C sind niedrig. Die individuelle Ausprägung der Stoffwechselstörung wird durch Geschlecht, Alter, Ernährung, Insulinresistenz, Steatosis hepatis, Alkohol, Nierenfunktion oder die Einnahme von Hormonen (Östrogene erhöhen die Triglyzeride) moduliert. Auch im LPL-Gen sowie in Genen, die LPL regulieren (APOA5, APOC3 und ANGPTL4) sind häufig vorkommende Varianten mit erhöhten Triglyzeriden sowie einem leicht, aber genomweit signifikant erhöhten Herzinfarktrisiko assoziiert [47].

Von der familiär kombinierten HLP (FKHL) wird die Störung dadurch abgegrenzt, dass in den betroffenen Familien Erhöhungen des LDL-C nicht vorkommen. Das Atherosklerose-

Risiko ist erhöht. Behandlung: diätetisch, Alkoholrestriktion, Verzicht auf Östrogene. Als Medikamente kommen Omega-3-Fettsäuren oder Fibrate in Betracht.

#### **Lipodystrophie-Syndrome**

Die genetisch heterogenen Lipodystrophien können mit ausgeprägten Erhöhungen der Triglyzeride bis hin zur Chylomikronämie und Entwicklung einer Pankreatitis einhergehen. Ihr gemeinsames Merkmal ist ein Mangel an Fettgewebe, der generalisiert oder partiell auftritt und genetisch bedingt oder erworben sein kann. Lipodystrophie-Syndrome sind häufig mit hormonellen und metabolischen Störungen und Komorbiditäten assoziiert, die vom Subtyp, Ausmaß des Fettabbaus, Alter und Geschlecht abhängen [66]. Die genetische Diagnostik und Differenzierung bedient sich der simultanen Sequenzierung der 21 bekannten Kandidaten-Gene.

#### **Dyslipoproteinämien mit niedriger Konzentration der HDL**

Niedriges HDL-C findet man oft gemeinsam mit hohen Triglyzeriden, auch bei primären HLP wie der familiären Chylomikronämie, der familiären Hypertriglyzeridämie und der FKHL. Es gilt heute als fraglich, ob eine niedrige Konzentration der HDL ursächlich für Atherosklerose ist. In jedem Fall ist HDL-C aber Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und das Vorliegen direkt pro-atherogener Lipoproteine [67].

Monogene, rezessive HDL-Mangelerkrankungen sind selten. Klinische Symptome des autosomal-rezessiven, kompletten Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangels (LCAT) sind Hornhauttrübung, Anämie und Proteinurie. Das Atherosklerose-Risiko von Mutationsträgern ist kaum erhöht [68]. Bei einigen Patienten wird der Verlauf der Erkrankung von der sich entwickelnden Niereninsuffizienz bestimmt. Diagnostisch verwertbar ist ein abnorm niedriges Verhältnis von Cholesterinestern zu freiem Cholesterin. Als Fischeaugenkrankheit bezeichnet man eine partielle LCAT-Defizienz (verminderte LCAT-Aktivität nur gegenüber exogenen Lipoproteinsubstraten). HDL-C ist auf etwa 10 % der Norm vermindert, das Verhältnis von Cholesterinestern zu freiem Cholesterin ist leicht vermindert.

Die autosomal rezessive Tangier-Erkrankung ist klinisch durch große, gelb gefärbte Tonsillen, Hepatosplenomegalie, periphere Neuropathie und ein fast nicht nachweisbares HDL-C gekennzeichnet. Der Abtransport von Cholesterin aus Zellen ist als Folge von Mutationen im Gen des ABCA1-Transporters (ATP-binding cassette A1) gestört [69, 70]. Patienten mit Tangier-Krankheit haben oft auch ein niedriges LDL-C, was den atherogenen Effekt des niedrigen HDL-C abschwächen könnte [71].

Homozygote Nonsense-Mutationen im APOA1-Gen wurden als Ursache von HDL-Mangel bei Patienten mit ausgeprägter Xanthomatose und frühzeitiger Atherosklerose gefunden.

Heterozygote Mutationen in den Genen für APOA1, ABCA1 oder LCAT können zu niedrigem HDL-C führen [71]. Ob sie auch das Atherosklerose-Risiko erhöhen, ist unklar [72]. Ei-

nige Mutationen im APOA1 wurden mit erhöhtem Herzinfarktrisiko assoziiert [73], eine andere – APOA1(Milano) – dagegen mit einem erniedrigten Risiko. Bestimmte Mutationen im APOA1-Gen verursachen eine familiäre Amyloidose.

Die meisten Patienten mit einem **Mangel an Cholesterinester-Transferprotein** (CETP) haben sehr hohe Konzentrationen an HDL-C. Studien mit verschiedenen CETP-Inhibitoren haben bei widersprüchlichen klinischen Ergebnissen nicht

zu einer Therapiezulassung geführt. Wir haben bei niedrigen Konzentrationen des CETP im Blut trotz hohen HDL-C sogar eine leicht erhöhte kardiovaskuläre Letalität beobachtet [74].

Erst neuerdings wurden **Mutationen des Scavenger-Rezeptors BI** (SR-BI; P279S, P376 L) beschrieben, die mit deutlich erhöhtem HDL-C und erhöhtem kardiovaskulären Risiko einhergehen [75–77]. Ein hohes HDL-C schützt daher nicht in jedem Fall vor Atherosklerose.

## KERNAUSSAGEN

- Die angeborenen Störungen des Fettstoffwechsels werden durch eine breite Palette von Varianten in Genen für Rezeptoren, Apolipoproteine, Enzyme, Transferfaktoren und zelluläre Cholesterintransporter verursacht.
- Klinisch die größte Bedeutung haben die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) und die familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL).
- Die FH hat eine Prävalenz von 1:250. Sie ist auf Mutationen des LDL-Rezeptors (LDLR), seltener auf Mutationen des APOB, des PCSK9 oder des STAP1 zurückzuführen.
- Die FH führt meist zu frühzeitiger Atherosklerose. Die Diagnose kann sicher nur molekulargenetisch gestellt werden.
- Der Nachweis von Mutationen an LDLR, APOB oder PCSK9 ist unabhängig vom Serumwert für LDL-C ein Indikator für ein extrem hohes kardiovaskuläres Risiko.
- Die FKHL ist ebenfalls häufig (1:100) und kommt bei etwa 10 % der Patienten mit frühem Myokardinfarkt vor. Sie entsteht durch Kombinationen von häufigen genetischen Varianten mit Wirkungen auf Triglyzeride und LDL-C.
- Weitere monogene Hyperlipoproteinämien (HLP) betreffen den Abbau der Chylomikronen (familiäre Chylomikronämie) oder der Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine (Typ-III-Hyperlipoproteinämie).
- Im Stoffwechsel der HDL sind viele erbliche Störungen bekannt. Die atherogene Wirkung dieser Defekte ist unterschiedlich.

---

## Interessenskonflikt

F. U. B. und H. D. geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

W. M. ist leitender Angestellter der Synlab Holding Deutschland GmbH und erklärt den Erhalt von Forschungsunterstützung und/oder Honoraren durch AMGEN GmbH, Sanofi, Amryt Pharmaceuticals, Abbott Diagnostics, Akzea Therapeutics, Novartis Pharma GmbH, Vifor Pharma und Daiichi-Sankyo.

---

## Autoren

### Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

Professor am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik an der MedUni Graz, Österreich, assoziierter Wissenschaftler an der Medizinischen Klinik V, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg. Direktor der SYNLAB Akademie, Mannheim, der SYNLAB Holding Deutschland GmbH, Augsburg. Forschungsschwerpunkte Epidemiologie und Genetik von Herz-, Gefäß-, und Nierenerkrankungen und pharmakologische Behandlung von Fettstoffwechselstörungen.

### Prof. Dr. med. Frank-Ulrich Beil

Studium der Humanmedizin in Heidelberg und Düsseldorf. Forschungstätigkeiten 1975–1976 „Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung“, Heidelberg, 1977–1979 „Division of Metabolism“, University of California, La Jolla, USA. Klinische Tätigkeit Universitätskliniken Heidelberg und Hamburg-Eppendorf. Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie. Seit 1994 Universitätsprofessur für Innere Medizin, Universität Hamburg. Forschungsschwerpunkte Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen.

### Prof. Dr. Hans Dieplinger

Studium der Biochemie an der TU Graz, Forschungstätigkeiten am Institut für Medizinische Biochemie, MedUni Graz und Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, USA. Seit 1993 Professor am Institut für Genetische Epidemiologie, MedUni Innsbruck, Österreich. Forschungsschwerpunkte Genetik und Stoffwechsel von Lipoproteinen mit besonderem Bezug auf Herzkreislauf- und Nierenerkrankungen.

---

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hans Dieplinger  
Institut für Genetische Epidemiologie  
Medizinische Universität Innsbruck  
Schöpfstraße 41  
A-6020 Innsbruck, Österreich  
[hans.dieplinger@i-med.ac.at](mailto:hans.dieplinger@i-med.ac.at)

## Literatur

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161: 161–172
2. Kuivenhoven JA, Hegele RA. Mining the genome for lipid genes. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1993–2009
3. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; 45: 1274–1283
4. Klose G, Laufs U, März W et al. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 523–529
5. Nauck MS, Scharnagl H, Nissen H et al. FH-Freiburg: a novel missense mutation (C317Y) in growth factor repeat A of the low density lipoprotein receptor gene in a German patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000; 151: 525–534
6. Nauck MS, Koster W, Dorfer K et al. Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in German patients with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 2001; 18: 165–166
7. Grenkowitz T, Kassner U, Wuhle-Demuth M et al. Clinical characterization and mutation spectrum of German patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016; 253: 88–93
8. März W, Ruzicka V, Pohl T et al. Familial defective apolipoprotein B-100: mild hypercholesterolemia without atherosclerosis in a homozygous patient. *Lancet* 1992; 340: 1362
9. März W, Baumstark MW, Scharnagl H et al. Accumulation of ‘small dense’ low density lipoproteins in a homozygous patient with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogenous interaction of LDL-subfractions with the LDL receptor. *J Clin Invest* 1993; 92: 2922–2933
10. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–156
11. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225
12. Taylor A, Wang D, Patel K et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet* 2010; 77: 572–580
13. Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *The Lancet* 2013; 381: 1293–1301
14. Talmud PJ, Futema M, Humphries SE. The genetic architecture of the familial hyperlipidaemia syndromes: rare mutations and common variants in multiple genes. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 274–281
15. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578–2589
16. Braenne I, Kleinecke M, Reiz B et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 191–197
17. Iacocca MA, Chora JR, Carrie A et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat* 2018; 39: 1631–1640
18. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423
19. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956–3964
20. Marks D, Thorogood M, Neil HA et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14

22. Walma EP, Wiersma TJ. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts Wet* 2006; 49: 202–204
23. Garcia CK, Wilund K, Arca M et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394–1398
24. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006; 43: 943–949
25. Bjornsson E, Thorgeirsson G, Helgadóttir A et al. Large-Scale Screening for Monogenic and Clinically Defined Familial Hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 2616–2628
26. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, van Dam MJ et al. Long term compliance with lipid-lowering medication after genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 65–68
27. Futema M, Shah S, Cooper JA et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015; 61: 231–238
28. Catapano AL, Graham I, De Backer G 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
29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S 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; 37: 2315–2381
30. Collaboration EASFS. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* 2021; 398: 1713–1725
31. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis* 2005; 180: 155–160
32. Civeira F, Ros E, Jarauta E et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1187–1193
33. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet* 2008; 11: 26–35
34. Futema M, Whittall RA, Kiley A et al. Analysis of the frequency and spectrum of mutations recognised to cause familial hypercholesterolaemia in routine clinical practice in a UK specialist hospital lipid clinic. *Atherosclerosis* 2013; 229: 161–168
35. Futema M, Plagnol V, Li K et al. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolaemia patients negative for LDLR/ APOB/ PCSK9 mutations. *J Med Genet* 2014; 51: 537–544
36. Leal LG, Hoggart C, Jarvelin MR et al. A polygenic biomarker to identify patients with severe hypercholesterolemia of polygenic origin. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: e1248
37. Hegele RA, Ban MR, Hsueh N et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4189–4194
38. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 247–253
39. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev* 2015; 36: 131–147
40. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 131–140
41. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161–168
42. Putz B, Bnkuti C, Datz C, März W et al. Clinical-pathological conference series from the Medical University of Graz: case no. 131: elevated transaminases in a 30-year-old male. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 769–775
43. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *New Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272
44. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 514–523
45. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2220–2227
46. Jones B, Jones EL, Bonney SA et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet* 2003; 34: 29–31
47. Beaty TH, Kwiterovich PO Jr, Khoury MJ et al. Genetic analysis of plasma sitosterol, apoprotein B, and lipoproteins in a large Amish pedigree with sitosterolemia. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 492–504
48. Berge KE, Tian H, Graf GA et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771–1775
49. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* 2006; 27: 143–149
50. Mignarri A, Magni A, Del Puppo M et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis* 2016; 39: 75–83
51. Schaaf CP, Koster J, Katsonis P et al. Desmosterolosis-phenotypic and molecular characterization of a third case and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1597–1604
52. Bjorkhem I, Leoni V, Meaney S. Genetic connections between neurological disorders and cholesterol metabolism. *J Lipid Res* 2010; 51: 2489–2503
53. Wierzbicka-Rucinska A, Janczyk W, Lugowska A et al. Diagnostic and therapeutic management of children with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Review of the literature and own experience. *Dev Period Med* 2016; 20: 212–215
54. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235: 21–30
55. Kostner KM, März W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur Heart J* 2013; 34: 3268–3276

56. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904–910
57. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458–465
58. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273: 6–30
59. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853
60. Utermann G. Lipoprotein(a): A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1990; 1: 404–410
61. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853
62. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388: 2239–2253
63. Feussner G, Feussner V, Hoffmann MM et al. Molecular basis of type III hyperlipoproteinemia in Germany. *Hum Mutat* 1998; 11: 417–423
64. Nauck MS, Nissen H, Hoffmann MM et al. Detection of mutations in the apolipoprotein CII gene by denaturing gradient gel electrophoresis. Identification of the splice site variant apolipoprotein CII-Hamburg in a patient with severe hypertriglyceridemia. *Clin Chem* 1998; 44: 1388–1396
65. Young SG, Davies BS, Voss CV et al. GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2011; 52: 1869–1884
66. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655–666
67. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500–4511
68. März W, Kleber ME, Scharnagl H et al. [Clinical importance of HDL cholesterol]. *Herz* 2017; 42: 58–66
69. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnovo S et al. Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient athero-protection in humans. *Circulation* 2009; 120: 628–635
70. Bodzioch M, Orso E, Klucken J et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999; 22: 347–351
71. Rust S, Rosier M, Funke H et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; 22: 352–355
72. Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF. Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 289–297
73. Modesto KM, Dispenzieri A, Gertz M et al. Vascular abnormalities in primary amyloidosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1019–1024
74. Hovingh GK, Brownlie A, Bisoendial RJ et al. A novel apoA-I mutation (L178P) leads to endothelial dysfunction, increased arterial wall thickness, and premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1429–1435
75. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P et al. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2010; 121: 366–374
76. Vergeer M, Korpolaal SJ, Franssen R et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans. *N Engl J Med* 2011; 364: 136–145
77. Ljunggren SA, Levels JH, Hovingh K et al. Lipoprotein profiles in human heterozygote carriers of a functional mutation P297S in scavenger receptor class B1. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 1587–1595
78. Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science* 2016; 351: 1166–1171

# HDL – Quo vadis

Arnold von Eckardstein<sup>1</sup>, Winfried März<sup>2</sup>, Ulrich Laufs<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für klinische Chemie, Universitätsspital Zürich und Medizinische Fakultät der Universität Zürich

<sup>2</sup> Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, MedUni Graz und Medizinische Klinik V, Universitätsmedizin Heidelberg, Universität Heidelberg und Synlab Akademie Mannheim

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Niedrige Plasmaspiegel von HDL-Cholesterin (HDL-C) sind in epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) assoziiert. In Zellkultur- und Tiermodellen üben HDL-Partikel potenziell antiatherogene Wirkungen aus. Alle bisher getesteten Medikamente zur HDL-C-Erhöhung waren nicht in der Lage, zusätzlich zu Statinen kardiovaskuläre Ereignisse zu verhüten. Auch Ergebnisse genetischer Studien stellten die kausale Rolle von für ASCVD in Frage. Allerdings reflektiert HDL-C nicht die Funktionalität von HDL-Partikeln.

## Einleitung

Niedrige Plasmaspiegel von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) sind mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD), insbesondere koronare Herzkrankheit (KHK), verbunden [1, 2]. HDL-Partikel vermitteln biologische Aktivitäten, von denen viele als antiatherogen gelten: Beispielsweise vermitteln sie den reversen Transport von Cholesterin aus Makrophagen zur Leber, fördern sie die endotheliale Integrität und Funktion, hemmen sie Entzündungen durch Unterdrückung der Myelopoese, der Transmigration von Leukozyten durch das Endothel und der Aktivierung von Makrophagen, reduzieren sie die Lipidoxidation und inaktivieren sie oxidierte Lipide [1, 3] (**Abb. 1**). Darüber hinaus wurde die Atherosklerose in mehreren Tiermodellen durch transgene Überexpression oder exogene Applikation von Apolipoprotein (ApoA1), dem am häufigsten vorkommenden Protein von HDL, vermindert oder sogar rückgängig gemacht [4]. Jedoch haben in randomisierten kontrollierten Studien HDL-C-erhöhende Medikamente wie Fibrate, Nikotinsäure (Niacin) oder Inhibitoren des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) nicht die Rate kardiovaskulärer Ereignisse vermindert [1, 3] und Infusionen von rekonstituiertem HDL (rHDL) führten nicht zu einer Rückbildung der Atherosklerose in Koronararterien oder Halschlagadern [1, 5]. Zudem waren bei mehreren angeborenen Störungen des HDL-Stoffwechsels des Menschen oder genetischer Manipulation des HDL-Stoffwechsels in Mausmodellen niedrige oder hohe HDL-C-Spiegel nicht immer mit den Unterschieden im kardiovaskulären Risiko bzw. der atherosklerotischen Plaquebelastung verbunden, die aufgrund der epidemiologischen Daten erwartet wurden [1, 4]. Zum Beispiel erhöht der Verlust der Scavenger-Rezeptor-BI-Funktion (SR-BI) trotz erhöhter HDL-C-Spiegel das Risiko von ASCVD-Ereignissen bei Trägern von SCARB1-Mutationen und das Ausmaß der Atherosklerose bei SCARB1-Knock-out-Mäusen [4, 6]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Daten werden die kausale Rolle von HDL bei der Atherosklerose sowie

## ABKÜRZUNGEN

|              |                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------|
| <b>AD</b>    | Alzheimer-Krankheit                             |
| <b>AMD</b>   | altersbedingte Makuladegeneration               |
| <b>ApoA1</b> | Apolipoprotein                                  |
| <b>ASCVD</b> | atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen |
| <b>CEK</b>   | Cholesterin-Efflux-Kapazität                    |
| <b>CETP</b>  | Cholesterinester-Transferprotein                |
| <b>eGFR</b>  | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate          |
| <b>HDL</b>   | High-Density-Lipoprotein                        |
| <b>HDL-C</b> | HDL-Cholesterin                                 |
| <b>KHK</b>   | koronare Herzkrankheit                          |
| <b>LDL</b>   | Low-Density-Lipoprotein                         |
| <b>rHDL</b>  | rekonstituiertes HDL                            |
| <b>RCT</b>   | randomisierte kontrollierte Studie              |
| <b>SR-BI</b> | Scavenger-Rezeptor-BI                           |
| <b>T2DM</b>  | Diabetes mellitus Typ 2                         |
| <b>VLDL</b>  | Very-Low-Density-Lipoprotein                    |

die Eignung von HDL-C als therapeutisches Ziel heute angezweifelt [1]. Allerdings leiden sowohl die frühere Euphorie als auch die aktuelle Skepsis in der Diskussion über die Rolle von HDL bei ASCVD unter mehreren Missverständnissen.

## Fehlende Kausalität und U-förmige Assoziation von HDL-Cholesterin mit atherosklerotischen vaskulären Erkrankungen

Menschen mit HDL-C-Spiegeln unterhalb der aus epidemiologischen Assoziationen abgeleiteten Risikoschwelle von 1,0 mmol/l oder 40 mg/dl haben häufig auch andere Risikofaktoren für ASCVD, insbesondere Hypertriglyzeridämie, einen latenten oder manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), Übergewicht oder Adipositas, Rauchen oder chronische Entzündungen wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung oder rheumatische Erkrankungen [1]. Trotz

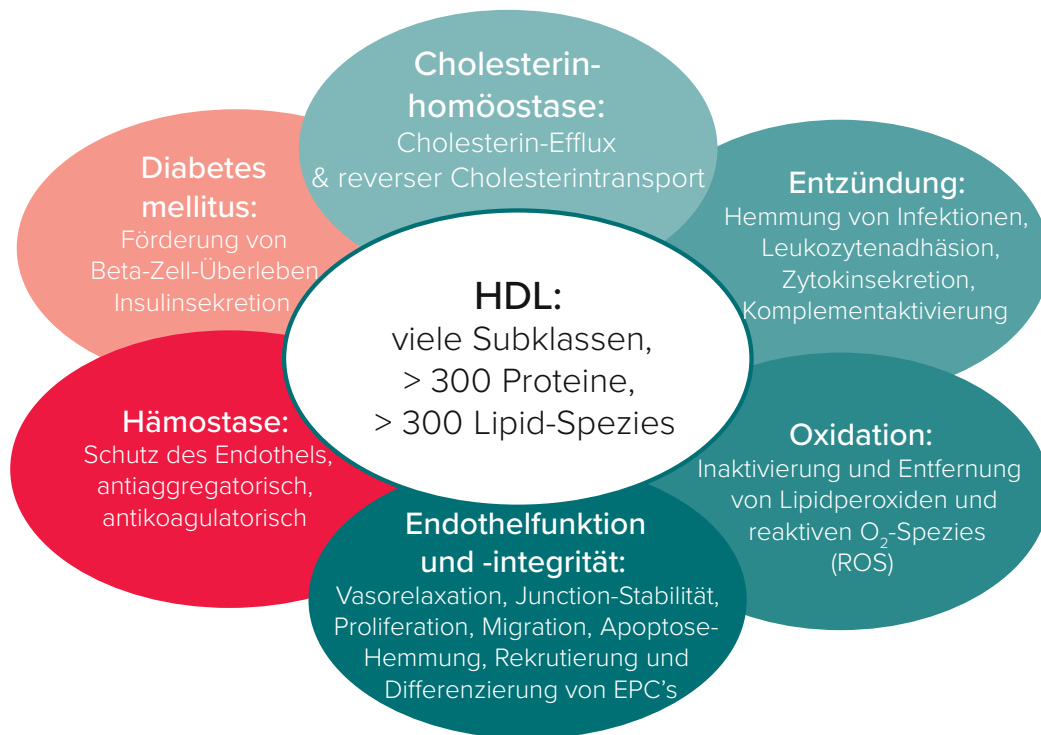


**Abb. 1** Pleiotrope Funktionen von High-Density-Lipoprotein (HDL). EPC: endotheliale Progenitorzellen.

statistischer Unabhängigkeit ist HDL-C möglicherweise nur ein indirekter Marker dieser atherogenen Bedingungen. So wird insbesondere wegen der engen Stoffwechselbeziehungen zwischen HDL und triglyzeridreichen Lipoproteinen postuliert, dass ein niedriges HDL-C ein indirekter Langzeitindikator für postprandiale Hypertriglyzeridämie und deren Atherogenität ist – ähnlich wie erhöhtes glykisiertes Hämoglobin A1c ein Langzeitmarker für einen gestörten Glukosestoffwechsel, aber kein kausaler Faktor für die diabetischen Endorganschäden ist [1, 7].

Die Assoziation von HDL-C mit dem Risiko von ASCVD-Ereignissen wird traditionell als invers beschrieben. Hieraus resultierte die weit verbreitete Rezeption von HDL-C als „gutes Cholesterin“ und die Anwendung von „Je höher, desto besser“-Strategien, sowohl in der Patientenberatung als auch in der Arzneimittelentwicklung. Anders als beim Low-Density-Lipoprotein (LDL-C) ist die Beziehung zwischen HDL-C und dem kardiovaskulären Risiko jedoch nicht kontinuierlich. Bereits eine Metaanalyse von 68 Populationsstudien mit mehr als 300.000 Teilnehmern und 2.785 Myokardinfarkten durch die „Emerging Risk Factors Collaboration“ ergab, dass das für Confounder adjustierte Risiko eines Myokardinfarkts vom 1.–6. Dezil allmählich abnimmt (d.h. bis etwa 1,3 mmol/l oder 50 mg/dl), nicht aber darüber hinaus [8]. Ähnliche Beobachtungen wurden bei mehr als 110.000 und 630.000 Teilnehmern dänischer bzw. kanadischer Bevölkerungsstudien gemacht [1]. Bemerkenswerterweise sind die Assoziationen von HDL-C mit gesamt- und krankheitsspezifischen Mortalitäten, einschließlich kardiovaskulärer Mortalität, sogar parabolisch (U-förmig): Sowohl in der dänischen als auch in der kanadischen Studie erreichten die inversen Assoziationen von HDL-C mit der Gesamtmortalität ihre Tiefpunkte bei 1,8–

1,9 mmol/l (70–75 mg/dl) und 2,3–2,4 mmol/l (90–95 mg/dl) bei Männern bzw. Frauen. Jenseits dieser Schwellenwerte stieg das Sterberisiko mit weiter steigenden HDL-C-Spiegeln allmählich an [2].

Die Mehrzahl der Studien zu Fibraten, Niacin oder CETP-Inhibitoren definierte jedoch keine Obergrenze von HDL-C [9]. Auch die Mendelsche Randomisierung geht fälschlicherweise von kontinuierlichen „Je höher, desto besser“-Beziehungen zwischen HDL-C und klinischem Endpunkt aus [1, 10].

#### Merke

**Niedrige HDL-C-Spiegel weisen auf ein erhöhtes ASCVD-Risiko hin, oft als Folge metabolischer oder entzündlicher Erkrankungen. Hohe HDL-C-Serumkonzentrationen bedeuten hingegen kein vermindertes ASCVD-Risiko. Quotienten aus HDL-C und LDL-C sind obsolet.**

#### Limitationen von HDL-modifizierenden Medikamenten

Das Scheitern der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu Fibraten (s. Zusatzinfo 1), Nikotinsäure und CETP-Inhibitoren (s. Zusatzinfo 2) [1, 9, 11, 12] wird häufig als Argument verwendet, um die Kausalität von HDL in der Pathogenese der Atherosklerose infrage zu stellen. Allerdings bewirkt keines dieser Medikamente – mit Ausnahme des ebenfalls nicht effektiven CETP-Inhibitors Dalcetrapib – spezifisch eine HDL-C-Erhöhung. Zum Teil üben sie stärkere Wirkungen auf Triglyzeride (Fibrate, Nikotinsäure), LDL-C und Lipoprotein(a) (Nikotinsäure) als auf HDL-C aus. Daher zeigen die Studien

**Tab. 1** Medikamenten-Entwicklungen mit Auswirkungen auf den HDL-Stoffwechsel (Zusammenfassung nach [1, 3, 5, 9, 12, 13, und 16]).

| Wirkstoff                                      | Wirkprinzip                                                             | Erhoffte Wirkweise                                                                            | Effekte auf HDL-Stoffwechsel                                                 | Klinische Prüfung                                                               |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Dalcetrapib                                    | CETP-Hemmung                                                            | Plaqueregression bei Trägern eines bestimmten ADCY9 Allels                                    | HDL-C Anstieg um 30%                                                         | Pharmakogenetische Phase III Studie (Dal-GenE)                                  |
| Obicetrapib                                    | CETP-Hemmung                                                            | LDL-Rezeptor-unabhängige Senkung von LDL-C und triglyzeridreichen Lipoproteinen               | HDL-C Anstieg um mehr als 100%                                               | Phase III (PREVAIL)                                                             |
| Rekonstituierte HDL (MDCO-216, Cer001, CSL112) | HDL-Analog                                                              | Plaqueregression                                                                              | Verbesserte HDL-Funktion, intensivierter RCT                                 | MDCO-216 und Cer001 nach Phase II gestoppt; CSL112 in Phase 3 Studie (AEGIS II) |
| ApoA-I mimetische Peptide                      | HDL-Analog                                                              | Plaqueregression                                                                              | Verbesserte HDL-Funktion, anti-inflammatorische Effekte                      | Klinische Erprobung von FX-5A geplant                                           |
| rekombinante LCAT (MEDI6012)                   | Enzymersatztherapie                                                     | Verhinderung von LpX und Hemmung Nephropathie bei familiärem LCAT-Mangel<br>Plaque-Regression | HDL-C Anstieg um 60-100%                                                     | Phase-IIb-Studie REAL-TIMI 63B                                                  |
| Apabetalone                                    | BET Inhibitor                                                           | HDL-C-Erhöhung und Plaqueregression                                                           | Geringe HDL-C Erhöhung                                                       | Keine Ereignisreduktion bei Pat. mit ACS und Diabetes                           |
| Evinacumab                                     | Antikörper gegen ANGPTL3, einem Hemmer der LPL und EL                   | LDL-Rezeptor-unabhängige Senkung von LDL-C und triglyzeridreichen Lipoproteinen               | HDL-C Senkung um 20-30%                                                      | Zugelassen für homozygote Familiäre Hypercholesterinämie                        |
| Vupanorsen                                     | Antisense-Nukleotid gegen ANGPTL3                                       |                                                                                               |                                                                              | Entwicklung wegen Hepatopathie gestoppt                                         |
| MEDI5884                                       | Antikörper gegen EL                                                     | HDL-C-Erhöhung und Plaqueregression                                                           | HDL-C Erhöhung um 100%                                                       | Phase II                                                                        |
| Volanesorsen                                   | Antisense-Nukleotid gegen APOC3, einem Regulator der Lipoprotein-Lipase | Senkung von triglyzeridreichen Lipoproteinen und ihren Remnants                               | HDL-C Erhöhung um 40%. Hemmung der von ApoC-III vermittelten HDL-Dysfunktion | Zugelassen für Familiäres Chylomikronämie-Syndrom                               |

ACS: akutes Koronarsyndrom, ADCY: Adenylatcyclase, AEGIS II: ApoA1 Event Reducing in Ischemic Syndrome II, ANGPTL3: Angiopoietin-ähnliches Protein 3, BET: Bromodomänen- und extraterminale Proteine, Apo: Apolipoprotein, CETP: Cholesterinester-Transferprotein, EL: endotheliale Lipase, HDL: High Density Lipoprotein, HDL-C: HDL-Cholesterin, LCAT: Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, LDL: Low Density Lipoprotein, LDL-C: LDL-Cholesterin, LPL: Lipoproteinlipase, LpX: Lipoprotein X, ein atypisches, potenziell nephrotoxisches Lipoprotein, das bei LCAT-Defizienz und Cholestase gebildet wird, RCT: reverser Cholesterintransport

die fehlende Wirksamkeit der untersuchten Medikamente zur ASCVD-Prävention, beweisen jedoch nicht zwingend, dass HDL nicht therapeutisch nutzbar wären.

Nach dem Versagen von CETP-Inhibitoren wurden nur wenige Medikamenten-Entwicklungen gegen HDL fortgesetzt oder neu begonnen. Bei einigen neuen lipidmodifizierenden Medikamenten ist die Änderung des HDL-C-Spiegels nicht Ziel ihrer Entwicklung, sondern eine unbeabsichtigte Begleiterscheinung (Tab. 1).

Einen direkten Beweis für die antiatherogene Wirkung von HDL beim Menschen erhofft man sich von Infusionen mit künstlich aus ApoA1 und Phosphatidylcholin rekonstituiertem HDL (rHDL), welche in hypercholesterinämischen Tiermodellen wirksam waren [5]. Erste ermunternde Ergebnisse von intrakoronaren Ultraschallstudien, die Plaque-Regression bei ACS-Patienten unter Behandlung mit rHDL anzeigten,

wurden in größeren Studien nicht bestätigt. Derzeit wird nur einer von 3 Ansätzen – CSL112 – in einer großen randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndrome II = AEGIS II) weiterverfolgt. 17.400 Patienten mit Myokardinfarkt werden innerhalb von 5 Tagen nach dem Ereignis auf 4 wöchentliche Infusionen von entweder 6g CSL112 oder Placebo randomisiert [13]. Das primäre Ergebnis ist die Zeit bis zum ersten Auftreten der Kombination aus Tod kardiovaskulärer Ursache, Herzinfarkt oder Schlaganfall über 90 Tage. Sekundäre Endpunkte umfassen die Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte für koronare, zerebrale oder periphere Ischämie über 90 Tage und die Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten primären Endpunkts über 180 und 365 Tage. Die Ergebnisse werden voraussichtlich 2023 vorliegen.

## ZUSATZINFO 1

### Fibrate

Zwei alte Studien mit Gemfibrozil – ohne Statine – waren die einzigen, die signifikante Reduktionen von ASCVD-Ereignissen durch die Fibrate zeigten [15]. Gemfibrozil ist aufgrund seiner ausgeprägten Arzneimittelinteraktion allerdings für die Patientenversorgung nicht gut geeignet. Post-hoc-Analysen dieser und der übrigen Fibratstudien zeigten relative Risikoreduktionen für Untergruppen von Patienten mit HDL-C- und Triglyzerid-Spiegeln  $< 35\text{mg/dl}$  ( $0,9\text{mmol/l}$ ) und  $> 200\text{mg/dl}$  ( $2,3\text{mmol/l}$ ) im Bereich von 27–65%. Allerdings fand die kürzlich publizierte PROMINENT-Studie selbst in einer nach diesen Kriterien selektierten Population von Diabetikern keine Wirksamkeit über die von Statinen hinaus [11]. Somit werden Fibrate heute nicht mehr als präventive Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen. Offen ist die Frage, ob Fibrate andere mit Hypertriglyzeridämie assoziierte Krankheiten, z. B. akute Pankreatitis oder Steatohepatitis, verhüten.

## ZUSATZINFO 2

### CETP-Hemmer

CETP vermittelt den Austausch von Cholesterinestern von HDL gegen Triglyzeride von VLDL (Very-Low-Density-Lipoprotein) und LDL [12]. Die CETP-Inhibitoren Torcetrapib, Evacetrapib und Anacetrapib vermitteln einen Anstieg von HDL-C um 75–130% und eine Abnahme von LDL-C um 25–40% [12]. Der schwächere CETP-Inhibitor Dalcetrapib erhöht HDL-C um 30%, ohne einen LDL-C-Abfall zu verursachen [12]. CETP-Inhibitoren senken Lipoprotein(a) durch einen bisher unbekannten Mechanismus um bis zu 35% [12]. Trotz ihrer positiven Auswirkungen auf die Lipoproteinspiegel wurden 3 Studien vorzeitig wegen erhöhter Mortalität (ILLUMINATE) oder Wirkungslosigkeit abgebrochen. Nur die Kombination von Statin mit Anacetrapib in der REVEAL-Studie zeitigte eine geringe Risikoreduktion, welche auf die Abnahme von LDL-C zurückgeführt wurde [9, 12, 15]. Möglicherweise hängt die Antiatherogenität der CETP-Hemmung von der Kapazität des LDL-Rezeptorwegs ab: Wenn dieser durch eine Statinbehandlung voll funktionsfähig ist, fördert CETP den reversen Cholesterintransport und sollte nicht blockiert werden [1, 9, 16]. Die durch CETP-Hemmung verlängerte Lebensdauer macht HDL-Partikel anfälliger für potenzielle pathologische Modifikationen. Aktuell ist keiner der CETP-Hemmer zur Patientenbehandlung zugelassen [1]. Ein neuer CETP-Hemmer, Obicetrapib, ist aktuell in klinischer Prüfung [14].

### Biomarker für die Funktion von High-Density-Lipoprotein

Die weitere Entwicklung von HDL als therapeutisches Ziel ist vor allem durch das Fehlen von Biomarkern begrenzt, welche die funktionelle und kausale Rolle von HDL in der Pathogenese der Atherosklerose widerspiegeln. Das Cholesterin der HDL (d.h. HDL-C) vermittelt keine der potenziell antiatherogenen Aktivitäten von HDL. HDL-C stellt einen Surrogatmarker zur Abschätzung der HDL-Poolgröße dar, ohne die heterogene Zusammensetzung und damit die Funktionalität von HDL zu entschlüsseln [1, 3]. Auch die Ergebnisse zu Anzahl und Größe von HDL-Partikeln sind widersprüchlich [9, 17]. Weiterhin wurden Bioassays für die HDL-Funktion entwickelt. Unter ihnen wurde die Cholesterin-Efflux-Kapazität (CEK) am ausführlichsten untersucht. Eine

aktuelle Metaanalyse berichtet eine signifikante inverse und von HDL-C unabhängige Assoziation von CEK mit ASCVD und Mortalität [18]. Als arbeitsaufwendiger Bioassay ist CEK eher ein Forschungs- als ein diagnostisches Werkzeug. Zudem ist nicht bewiesen, dass die Vermittlung von Cholesterin-Efflux die relevanteste atheroprotektive Funktion von HDL ist. So führt die Behandlung mit CETP-Inhibitoren zu einem Anstieg der CEK von apoB-freien Seren oder Plasmen, ohne aber die kardiovaskulären Ereignisraten zu senken [9].

HDL sind heterogen zusammengesetzt. Zusammen transportieren die verschiedenen Subklassen von HDL hunderte verschiedener Proteine und Lipide, von denen viele biologisch aktiv sind [1, 3, 9] (s. **Abb. 1**). Zum Beispiel zeigen ApoA1- oder Cholesterin-Konzentrationen in ApoC-III-freien Partikeln, aber nicht in Partikeln, die ApoC-III enthielten, die erwarteten inversen Assoziationen mit ASCVD-Ereignissen [19]. Mehrere massenspektrometrische Studien fanden starke Veränderungen im Lipidom oder Proteom von HDL bei Patienten mit akuter oder chronischer KHK oder als Reaktion auf eine Statintherapie [1, 3, 9]. Andere Studien fanden bei Patienten mit terminaler diabetischer Nephropathie, Herzinsuffizienz oder KHK, dass die Anreicherung von HDL mit pulmonalem Surfactantprotein B oder Serum-Amyloid-Protein A mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [20]. Weiterhin spielt das inflammatorische Milieu im Serum eine Rolle für die HDL-Funktion, welches über die Serumkonzentrationen von Serumamyloid A [21] oder symmetrischem Dimethylarginin [22] ermittelt werden kann. Bisher hat sich jedoch keines dieser Verfahren für die Patientenversorgung durchgesetzt.

### Merke

**Nicht der Cholesteringehalt (also HDL-C), sondern die Zahl oder die Protein- und Lipidzusammensetzung der HDL-Partikel definieren die Funktion von HDL. Bislang sind aber entsprechende Messmethoden für den klinischen Einsatz nicht ausreichend validiert.**

### Mögliche Therapieziele jenseits von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen

Während der Evolution der Arten entstanden HDL als erste Lipoproteine. Als spät im Leben einsetzende Krankheiten limitieren ASCVD nicht das Überleben einer Spezies. Deswegen werden ASCVD-unabhängig Schutzfunktionen von HDL postuliert, die in **Abb. 2** zusammengefasst sind [1, 2]. Bitte beachten Sie die unterschiedlichen Richtungen der Assoziationen von HDL-C, die von invers (Diabetes, Autoimmunerkrankungen) über parabolisch (Infektionen, chronische Nierenerkrankungen, Mortalität) bis positiv (Alzheimer-Krankheit, altersbedingte Makuladegeneration) reichen.

### Diabetes

Niedrige HDL-C-Spiegel sind bei Patienten mit T2DM häufig und gehen der Manifestation einer Hyperglykämie voraus. Aufgrund der vielfältigen Auswirkungen von Insulin auf den HDL-Stoffwechsel, von denen die meisten indirekt über freie Fettsäuren oder triglyzeridreiche Lipoproteine erfolgen, wurden diese Zusammenhänge lange Zeit durch um-

| Erkrankungen                       | Assoziationen in Beobachtungsstudien | Klinischer Nutzen in Interventionsstudien           | Genetische Kausalität                       | Tierexperimentelle Plausibilität |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|
| ASCVD                              | Parabolisch                          | Nein<br>(CETP-Inhibitoren)                          | Nein<br>(Gen-Scores)                        | Gen-abhängig                     |
| Diabetes                           | Invers                               | (ja)<br>(post-hoc: CETP-Inhibitoren,<br>akut: rHDL) | Ja (Gen-Scores)<br>Nein (Kandidatengene)    | Ja<br>(ABCA1, APOA1)             |
| Chronische Nierenkrankheit         | Parabolisch                          | Nicht untersucht                                    | Ja (Gen-Scores,<br>genetische Syndrome)     | Ja<br>(LCAT)                     |
| Infektionen                        | Parabolisch                          | Nicht untersucht                                    | Ja<br>(Gen-Scores)                          | Ja<br>(APOA1, rHDL)              |
| Autoimmun-krankheit                | Invers                               | Nicht untersucht                                    | Nicht untersucht                            | Ja<br>(APOA1, SCARB1)            |
| Altersbedingte Makula-degeneration | Positiv                              | Nicht untersucht                                    | Ja<br>(Kandidatengene,<br>GWAS)             | Ja<br>(ABCA1)                    |
| Alzheimer-Krankheit                | Parabolisch?                         | Nicht untersucht                                    | Nein (Gen-Scores)<br>Ja<br>(GWAS, eg ABCA1) | Ja<br>(ABCA1)                    |

**Abb. 2** Beziehungen von HDL-Cholesterin zu verschiedenen Erkrankungen (nach Daten aus [9]). ASCVD: atherosklerotische kardio-vaskuläre Erkrankungen, CETP: Cholesterinester-Transferprotein, rHDL: rekonstituiertes HDL.

gekehrte Kausalität erklärt: Ein niedriges HDL-C ist Folge und nicht Ursache eines Diabetes und Prädiabetes [23]. In-vitro- und In-vivo-Studien deuten jedoch darauf hin, dass HDL Schutzfunktionen auf die Funktion und das Überleben von Betazellen der Bauchspeicheldrüse sowie auf die Empfindlichkeit von Zielzellen gegenüber Insulin ausübt [24]. Beim Menschen bewirkt die Infusion von künstlichem rHDL eine akute Senkung des Glukosespiegels. Post-hoc-Analysen der CETP-Inhibitor-Studien fanden eine verbesserte Glykämiekontrolle bei den mit CETP-Inhibitoren behandelten Patienten sowie eine geringere Inzidenz von Diabetes im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Kontrollen [25]. Mendelsche Randomisierungsstudien lieferten allerdings widersprüchliche Ergebnisse zur genetischen Kausalität von HDL-C bei Diabetes [1].

### Chronische Niereninsuffizienz

HDL-C zeigt eine parabolische Assoziation mit einer um > 30 % sinkenden geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) oder der Inzidenz von eGFR < 60ml/min und lieferte auch Hinweise auf eine genetische Kausalität [1]. Mutationen in APOA1, APOE, APOL1 und LCAT sind Ursachen für genetische Nephropathien [26]. Subgruppenanalysen aus klinischen Studien sind nicht konklusiv. Derzeit sind keine Mechanismen bekannt, durch die HDL nephroprotektiv wirkt. Da kleine HDL-Partikel glomerulär filtriert und tubulär mittels Megalin/Cubilin-Co-Rezeptoren wieder aufgenommen werden, könnte HDL schützende Moleküle an die Niere abgeben, z. B. Sphingosin-1-Phosphat [26].

### Infektionen

Die Copenhagen-General-Population-Studie fand U-förmige Zusammenhänge zwischen HDL-C und der Inzidenz von Infektionen [2]. Die Assoziationen mit bakteriellen Infektionen waren stärker als die mit Virusinfektionen. Eine limitierte Mendelsche Randomisierungsanalyse mit 2 Loci (CETP und

LIPC) lieferte erste Hinweise auf eine genetische Kausalität [2]. Genetische Kausalität existiert auch für die Assoziation von niedrigem HDL-C mit der Inzidenz und Letalität von Sepsis [27]. Mechanistisch werden die Bindung von Lipopolysacchariden, der Schutz epithelialer und endothelialer Barrieren oder modulatorische Effekte auf Leukozyten-Funktionen beschrieben [2]. In vitro hemmen HDL oder ApoA1 den Eintritt von Viren in Zielzellen [28]. HDL weisen schützende Eigenschaften gegenüber Protozoen auf. Ein besonders imponantes Beispiel ist der Schutz des Menschen vor Trypanosoma brucei durch ApoL1, welches durch eine Subfraktion von HDL transportiert wird und den Einzeller nach zellulärer Aufnahme des HDL-Komplexes durch lysosomale Schwellung tötet [29].

### Autoimmunkrankheiten

Bei mehr als 110000 Teilnehmern dänischer Bevölkerungsstudien waren niedrige HDL-C-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Autoimmun-Erkrankung assoziiert [1, 2]. Unter den 42 untersuchten Krankheiten waren die Assoziationen von HDL-C mit Zöliakie, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, Morbus Sjögren, Diabetes mellitus Typ 1, entzündlichen Darmerkrankungen und Morbus Basedow am stärksten [2]. Die zugrunde liegenden Mechanismen beruhen womöglich auf immunmodulatorischen und organprotektiven Effekten von HDL [3]. Beispielsweise können die antiapoptotischen Wirkungen von HDL auf Betazellen den Verlust der Insulinproduktion im Verlauf eines fortschreitenden Typ-1-Diabetes verzögern [24]. Darmentzündung ist bei ApoA1-Knock-out-Mäusen erhöht, nimmt jedoch bei Mäusen ab, die humanes ApoA1 überexprimierten oder mit ApoA1-mimetischen Peptiden gefüttert wurden [9].

## Krebs

Mehrere epidemiologische Studien fanden inverse Zusammenhänge zwischen HDL-C und Krebs insgesamt sowie spezifischen Krebsarten wie Brustkrebs oder Darmkrebs [1, 9]. Derzeit gibt es keine Hinweise auf Kausalität. Möglicherweise ist niedriges HDL-C nur ein indirekter Hinweis auf das Vorliegen anderer kausaler Krebsrisikofaktoren, wie zum Beispiel Rauchen, Übergewicht und Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes oder chronisch-entzündliche Erkrankungen. Selbst wenn HDL nicht ursächlich mit Krebs zusammenhängt, bietet es Möglichkeiten zur therapeutischen oder diagnostischen Nutzung: Wahrscheinlich, um ihren hohen Bedarf an Cholesterin für das Wachstum zu decken, zeigen viele Krebsarten eine hohe Expression von Lipoproteinrezeptoren, einschließlich SR-BI [30]. Dies kann potenziell durch die Verwendung von rHDL für die Verabreichung von Krebsmedikamenten oder Tracern für die Bildgebung ausgenutzt werden [31].

## Alzheimer-Krankheit und altersbedingte Makuladegeneration

In den Kopenhagener Studien wurden hohe HDL-C-Spiegel > 95. Perzentile mit erhöhten Risiken für Demenz und Alzheimer-Krankheit (AD) assoziiert [1, 10]. Auch das Risiko für altersbedingte Makuladegeneration (AMD) steigt mit HDL-C und noch mehr mit ApoA1-Spiegeln [1, 9]. Mendelsche Randomisierungsstudien fanden Hinweise auf genetische Kausalität von höherem HDL-C für das höhere Risiko von AMD, aber nicht AD [1]. CETP, APOE und LIPC waren wichtige Treiber der genetischen Assoziation zwischen HDL-C und AMD [10]. Kandidatengen-Ansätze sowie genomweite Assoziationsstudien fanden zudem ABCA1 als genetische Determinante von AD- und AMD-Risiken [1]. Ebenso deuten gewebespezifische Knock-out-Experimente an Mäusen darauf hin, dass der Verlust der ABCA1-Funktion in Neuronen und retinalen Pigment-Epithelzellen die neurokognitiven bzw. retinalen Funktionen beeinträchtigt [32, 33]. ABCA1 ist limitierend für Cholesterin-Efflux und HDL-Bildung. Der auf den ersten Blick bestehende Widerspruch zwischen den Assoziationen von AD und AMD mit hohen HDL-C-Spiegeln im peripheren Blut, aber lokal reduziertem Cholesterin-Efflux im Gehirn und in der Netzhaut kann durch die enge Trennung dieser Kompartimente durch die Blut-Hirn-Schranke aufgelöst werden. Dies bedeutet aber auch, dass systemische HDL-C-erhöhende Therapien, z. B. CETP-Hemmer, nicht notwendigerweise AMD und AD begünstigen, zumindest nicht, wenn diese Medikamente nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren und dadurch auch lokale Effekte haben.

### Merke

Experimentelle, epidemiologische, genetische und klinische Befunde weisen auf kausale Effekte der HDL für etliche Erkrankungen über ASCVD hinaus. Aktuell ergeben sich aus diesen Befunden keine klinischen Implikationen.

## Implikationen für die klinische Praxis

### Niedriges HDL-Cholesterin

Im Gegensatz zu LDL-C ist HDL-C kein Behandlungsziel [34]. HDL-C ist jedoch weiterhin Teil der ASCVD-Risikoschätzung, sowohl direkt als auch indirekt durch die Verwendung von

HDL-C zur Berechnung von Non-HDL-Cholesterin oder sogar LDL-Cholesterin [35]. Insbesondere bei asymptomatischen Patienten ohne lipidmodifizierende Behandlung gilt ein niedriger HDL-C-Spiegel weiterhin als Risikofaktor für die Entwicklung von ASCVD. Schließlich ist ein niedriges HDL-C weiterhin Bestandteil der Definitionen für das metabolische Syndrom, was auf erhöhte Risiken nicht nur für ASCVD, sondern auch für Diabetes und andere mit Fettleibigkeit zusammenhängende Krankheiten hinweist. Der Nachweis niedriger HDL-C-Spiegel sollte Ärzte und Patienten dazu veranlassen, die Kontrolle anderer Risikofaktoren zu optimieren [1]. Die abgeschwächte Assoziation von niedrigem HDL-C mit dem ASCVD-Risiko bei intensiver Statintherapie [9] zeigt die Bedeutung einer konsequenten LDL-C-Senkung bei diesen Patienten. Weitere wichtige Maßnahmen sind die Raucherentwöhnung, die Korrektur von Fettleibigkeit und Übergewicht sowie die Behandlung von Bluthochdruck und der Ausschluss von systemischen inflammatorischen Erkrankungen.

### Hohes HDL-Cholesterin

Von großer klinischer Bedeutung ist die Verabschiedung von hohen HDL-C-Spiegeln als Schutzfaktor. Hohe HDL-C-Spiegel bedeuten kein geringeres ASCVD-Risiko als mittlere Spiegel, aber höhere Risiken für Infektionen und frühere Sterblichkeit. Hohe HDL-C-Spiegel bedeuten somit keine Entwarnung beim Vorliegen anderer Risikofaktoren, z. B. LDL-Hypercholesterinämie. Klinische Laboratorien sowie Kliniker und Praktiker sollten die immer noch weit verbreitete klinische Praxis zur Berechnung von Gesamtcholesterin/HDL-C- oder LDL-C/HDL-C-Ratios beenden, um nicht das Risiko von Personen mit hohem HDL-C zu unterschätzen. Leider berücksichtigen auch die Algorithmen für die Schätzung des ASCVD-Risikos nicht die diskontinuierliche Beziehung von HDL-C mit dem Risiko, sondern deeskalieren das Risiko bei (sehr) hohen HDL-C-Spiegeln. Auch hier sind Anpassungen nötig.

Die Diskussion um die therapeutischen Folgen hoher HDL-C-Spiegel steckt noch in den Kinderschuhen. Es ist nicht klar, ob die Assoziationen von hohem HDL-C mit erhöhter Mortalität und Risiken für chronische Niereninsuffizienz, Infektionskrankheiten, AD oder AMD kausal sind. Ein wichtiger potenzieller Einflussfaktor ist übermäßiger Alkoholkonsum [2]. In Ermangelung von HDL-C-senkenden Behandlungen mit nachgewiesener Wirksamkeit ist es ratsam, sich auch bei Patienten mit hohem HDL-C auf die Kontrolle anderer kausaler Risikofaktoren zu konzentrieren, wie bei Patienten mit niedrigem HDL-C beschrieben.

## KERNAUSSAGEN

- Niedriges HDL-C ist ein Risikomarker; hohes HDL-C ist nicht protektiv; der HDL/LDL-Quotient ist obsolet.
- Eine lebensstilassoziierte HDL-C-Erhöhung durch Nichtrauchen und körperliche Aktivität ist mit einer Reduktion von ASCVD assoziiert.
- HDL-C ist, anders als LDL-C oder Non-HDL-C, kein Ziel für medikamentöse Therapien zur Reduktion des ASCVD-Risikos.
- Aktuelle Forschungsergebnisse zur Bestimmung der HDL-Funktion sind interessant, aber aktuell noch ohne klinische Konsequenz.
- Dasselbe gilt für die epidemiologischen und genetischen Beziehungen von HDL-C zu nicht kardiovaskulären Erkrankungen.

### Interessenskonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Autoren

#### Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein

Facharzt für Labormedizin. Seit 2001 Ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Direktor des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsspitals Zürich. Forschungsschwerpunkte: Risikofaktoren und Biomarker für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sowie Struktur, Funktion, Stoffwechsel und Regulation von HDL und Sphingolipiden. Cheferausgeber von Atherosclerosis.

#### Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

Universitätsprofessor am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz (A) und Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim. Schwerpunkte: Genetik, Pathophysiologie

und Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen sowie Genetik von Herz-, Gefäß- und Nierenerkrankungen. Direktor der SYNLAB-Akademie. Etablierung von CaReHigh.

#### Prof. Dr. med Ulrich Laufs

Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am UK Leipzig. Medizinstudium in Bochum und Hamburg. Facharztausbildung an der Klinik für Innere Medizin III des UKs des Saarlandes: FA für Innere Medizin 2003, Kardiologie 2005, Angiologie 2007 und Internistische Intensivmedizin 2009, Habilitation 2004, Professur für Klinisch-Experimentelle Medizin 2008. Seit 2017 W3-Professur für Kardiologie der Universität Leipzig.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein  
Universitäres Zentrum für Labormedizin und Pathologie,  
Universitätsspital Zürich  
Rämistr. 100  
8092 Zürich Schweiz  
[arnold.voneckardstein@usz.ch](mailto:arnold.voneckardstein@usz.ch)

## Literatur

1. von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;ehac605. doi: 10.1093/eurheartj/ehac605. Epub ahead of print. PMID: 36337032
2. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Novel Insights From Human Studies on the Role of High-Density Lipoprotein in Mortality and Noncardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):128-140. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314050. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232200
3. Rohatgi A, Westertorp M, von Eckardstein A, Remaley A, Rye KA. HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. *Circulation*. 2021 Jun 8;143(23):2293-2309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34097448; PMCID: PMC8189312
4. Hoekstra M, Van Eck M. Mouse models of disturbed HDL metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:301-36. doi: 10.1007/978-3-319-09665-0\_9. PMID: 25522993
5. He H, Hong K, Liu L, Schwendeman A. Artificial high-density lipoprotein-mimicking nanotherapeutics for the treatment of cardiovascular diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2021 Nov;13(6):e1737. doi: 10.1002/wnan.1737. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34263549.
6. Zanon P, Khetarpal SA, Larach DB, Hancock-Cerutti WF, Millar JS, Cuchel M, DerOhannessian S, Kontush A, Surendran P, Saleheen D, Trompet S, Jukema JW, De Craen A, Deloukas P, Sattar N, Ford I, Packard C, Majumder Aa, Alam DS, Di Angelantonio E, Abecasis G, Chowdhury R, Erdmann J, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Tybjaerg-Hansen A, Schmidt RF, Kuulasmaa K, Liu DJ, Perola M, Blankenberg S, Salomaa V, Männistö S, Amouyel P, Arveiler D, Ferrières J, Müller-Nurasyid M, Ferrario M, Kee F, Willer CJ, Samani N, Schunkert H, Butterworth AS, Howson JM, Peloso GM, Stitzel NO, Danesh J, Kathiresan S, Rader DJ; CHD Exome+ Consortium; CARDIOGRAM Exome Consortium; Global Lipids Genetics Consortium. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016 Mar 11;351(6278):1166-71. doi: 10.1126/science.123517. PMID: 26965621; PMCID: PMC4889017
7. Langsted A, Jensen AMR, Varbo A, Nordestgaard BG. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol to Monitor Long-Term Average Increased Triglycerides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgz265. doi: 10.1210/clinem/dgz265. PMID: 31822888
8. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619. PMID: 19903920; PMCID: PMC3284229
9. von Eckardstein A. High Density Lipoproteins: Is There a Comeback as a Therapeutic Target? 2021 Sep 1. In: von Eckardstein A, Binder CJ, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022. PMID: 36122121
10. Kjeldsen EW, Thomassen JQ, Frikke-Schmidt R. HDL cholesterol concentrations and risk of atherosclerotic cardiovascular disease - Insights from randomized clinical trials and human genetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022 Jan;1867(1):159063. doi: 10.1016/j.bbalip.2021.159063. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34637926
11. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarenco P, Blom DJ, Brinton EA, Eckel RH, Elam MB, Felicio JS, Ginsberg HN, Goudev A, Ishibashi S, Joseph J, Kodama T, Koenig W, Leiter LA, Lorenzatti AJ, Mankovsky B, Marx N, Nordestgaard BG, Páll D, Ray KK, Santos RD, Soran H, Susekov A, Tendera M, Yokote K, Paynter NP, Buring JE, Libby P, Ridker PM; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022 Nov 24;387(21):1923-1934. doi:10.1056/NEJMoa2210645. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36342113
12. Nicholls SJ, Ray KK, Nelson AJ, Kastelein JJP. Can we reverse CETP-inhibitors for the prevention of cardiovascular disease? *Curr Opin Lipidol*. 2022 Dec 1;33(6):319-325. doi: 10.1097/MOL.0000000000000854. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36345867
13. Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT, Aylward PE, Yee MK, Tendera M, Nicholls SJ, Pocock S, Goodman SG, Alexander JH, Lincoff AM, Bode C, Duffy D, Heise M, Berman G, Mears SJ, Tricoci P, Deckelbaum LI, Steg PG, Ridker P, Mehran R. Rationale and design of ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II): A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2021 Jan;231:121-127. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.052. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065120
14. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014 Jul 18;349:g4379. doi: 10.1136/bmj.g4379. PMID: 25038074; PMCID: PMC4103514
15. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, Packard CJ, Laufs U, Brook RD, Oliver-Williams C, Butterworth AS, Danesh J, Smith GD, Catapano AL, Sabatine MS. Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins With Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):947-956. doi: 10.1001/jama.2017.11467. PMID: 28846118; PMCID: PMC5710502
16. Nicholls SJ, Dittmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, Alp NJ, Davidson MH. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1672-1678. doi: 10.1038/s41591-022-01936-7. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35953719
17. Quesada JA, Bertomeu-González V, Orozco-Beltrán D, Cordero A, Gil-Guillén VF, López-Pineda A, Nouni-García R, Carratalá-Munuera C. The benefits of measuring the size and number of lipoprotein particles for cardiovascular risk prediction: A systematic review and meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler*. 2022 Dec 13;S0214-9168(22)00134-6.. doi: 10.1016/j.arteri.2022.11.001. Epub ahead of print. PMID: 36522243
18. Soria-Flórida MT, Schröder H, Grau M, Fitó M, Lassale C. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020 Jun;302:36-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32438197
19. Jensen MK, Aroner SA, Mukamal KJ, Furtado JD, Post WS, Tsai MY, Tjønneland A, Polak JF, Rimm EB, Overvad K, McClelland RL, Sacks FM. High-Density Lipoprotein Subspecies Defined by Presence of Apolipoprotein C-III and Incident Coronary Heart Disease.

- se in Four Cohorts. *Circulation*. 2018 Mar 27;137(13):1364-1373. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031276. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29162611; PMCID: PMC5871573
20. Frey K, von Eckardstein A. HDL, heart disease, and the lung. *J Lipid Res*. 2022 Jun;63(6):100217. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100217. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35487261; PMCID: PMC9131245
  21. Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, Dressel A, Riffel J, Triem S, Lehmann M, Kopecky C, Säemann MD, Lepper PM, Silbernagel G, Scharnagl H, Ritsch A, Thorand B, de las Heras Gala T, Wagenpfeil S, Koenig W, Peters A, Laufs U, Wanner C, Fliser D, Speer T, März W. Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):3007-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehv352. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26248570
  22. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L, Lehmann M, Triem S, Jennings RT, Petrakis I, Dressel A, Lepper PM, Scharnagl H, Ritsch A, Thorand B, Heier M, Meisinger C, de Las Heras Gala T, Koenig W, Wagenpfeil S, Schwedhelm E, Böger RH, Laufs U, von Eckardstein A, Landmesser U, Lüscher TF, Fliser D, März W, Meinitzer A, Speer T. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2017 May 21;38(20):1597-1607. doi:10.1093/eurheartj/ehx118. PMID: 28379378
  23. Vollenweider P, von Eckardstein A, Widmann C. HDLs, diabetes, and metabolic syndrome. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:405-21. doi:10.1007/978-3-319-09665-0\_12. PMID: 25522996
  24. Manandhar B, Cochran BJ, Rye KA. Role of High-Density Lipoproteins in Cholesterol Homeostasis and Glycemic Control. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 7;9(1):e013531. doi: 10.1161/JAHA.119.013531. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31888429; PMCID: PMC6988162.
  25. Dangas K, Navar AM, Kastelein JJP. The effect of CETP inhibitors on new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Sep 3;8(6):622-632. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac025. PMID: 35441656; PMCID: PMC9729761.
  26. Strazzella A, Ossoli A, Calabresi L. High-Density Lipoproteins and the Kidney. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):764. doi: 10.3390/cells10040764. PMID: 33807271; PMCID: PMC806587026
  27. Trinder M, Wang Y, Madsen CM, Ponomarev T, Bohunek L, Daisely BA, Julia Kong H, Blauw LL, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Wurfel MM, Russell JA, Walley KR, Rensen PCN, Boyd JH, Brunham LR. Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein Preserves High-Density Lipoprotein Cholesterol and Improves Survival in Sepsis. *Circulation*. 2021 Mar 2;143(9):921-934. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048568. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33228395.
  28. Meilhac O, Tanaka S, Couret D. High-Density Lipoproteins Are Bug Scavengers. *Biomolecules*. 2020 Apr 12;10(4):598. doi: 10.3390/biom10040598. PMID: 32290632; PMCID: PMC7226336
  29. Friedman DJ, Pollak MR. *APOL1* and Kidney Disease: From Genetics to Biology. *Annu Rev Physiol*. 2020 Feb 10;82:323-342. doi: 10.1146/annurevphysiol-021119-034345. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31710572.
  30. Velagapudi S, Schraml P, Yalcinkaya M, Bolck HA, Rohrer L, Moch H, von Eckardstein A. Scavenger receptor BI promotes cytoplasmic accumulation of lipoproteins in clear-cell renal cell carcinoma. *J Lipid Res*. 2018 Nov;59(11):2188-2201. doi: 10.1194/jlr.M083311. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30173145; PMCID: PMC6210910.
  31. Morin EE, Li XA, Schwendeman A. HDL in Endocrine Cancers: Biomarker, Drug Carrier, and Potential Therapeutic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 30;9:715. doi: 10.3389/fendo.2018.00715. PMID: 30555417; PMCID: PMC6283888.
  32. Behl T, Kaur I, Sehgal A, Kumar A, Uddin MS, Bungau S. The Interplay of ABC Transporters in A $\beta$  Translocation and Cholesterol Metabolism: Implicating Their Roles in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2021 Apr;58(4):1564-1582. doi: 10.1007/s12035-020-02211-x. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33215389.
  33. Storti F, Klee K, Todorova V, Steiner R, Othman A, van der Velde-Visser S, Samardzija M, Meneau I, Barben M, Karademir D, Pauzulyte V, Boye SL, Blaser F, Ullmer C, Dunaief JL, Hornemann T, Rohrer L, den Hollander A, von Eckardstein A, Fingerle J, Maugeais C, Grimm C. Impaired ABCA1/ABCG1-mediated lipid efflux in the mouse retinal pigment epithelium (RPE) leads to retinal degeneration. *Elife*. 2019 Mar 13;8:e45100. doi: 10.7554/eLife.45100. PMID: 30864945; PMCID: PMC6435327.
  34. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
  35. Martins J, Rossouw HM, Pillay TS. How should low-density lipoprotein cholesterol be calculated in 2022? *Curr Opin Lipidol*. 2022 Aug 1;33(4):237-256. doi: 10.1097/MOL.0000000000000833. PMID: 35942811.



# Triglyzeride – Aktuelle Bewertung als Risikomarker und Therapieziele

Martin Merkel<sup>1</sup>, Dirk Müller-Wieland<sup>2</sup>, Ulrich Laufs<sup>3</sup>, Klaus G. Parhofer<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Endokrinologikum Hamburg und Semmelweis-Universität Hamburg

<sup>2</sup> Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I) und Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik V), Uniklinik RWTH Aachen

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>4</sup> Medizinische Klinik IV – Großhadern, Klinikum der Universität München



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Erhöhte Triglyzeride und mit ihnen assoziierte lipidologische Veränderungen – kleine dichte LDL, Restpartikel (Remnants), erniedrigtes HDL-Cholesterin – sind ein wichtiger, unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Insbesondere bei Diabetes mellitus wird die Hypertriglyzeridämie als wesentliche Ursache der hohen kardiovaskulären Morbidität und Letalität angesehen. Sehr hohe Triglyzeridspiegel können eine akute Pankreatitis verursachen. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über den aktuellen wissenschaftlichen Stand von Pathogenese und klinischer Bedeutung der Hypertriglyzeridämien.

## Abkürzungen

|             |                                          |
|-------------|------------------------------------------|
| <b>DHA</b>  | Docosahexaensäure                        |
| <b>EAS</b>  | Europäische Arteriosklerose-Gesellschaft |
| <b>EPA</b>  | Eicosapentaensäure                       |
| <b>FCS</b>  | Familiäres Chylomikronämie-Syndrom       |
| <b>GWAS</b> | genomweite Assoziationsstudien           |
| <b>LPL</b>  | Lipoproteinlipase                        |

## Einleitung

Spätestens seit einer Metaanalyse von Austin u. Mitarb. [1] ist bekannt, dass erhöhte Plasma-Triglyzeride mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. Während diese Assoziation unbestritten ist, konnte ein kardiovaskulärer Benefit für Triglyzerid-senkende Therapiestrategien bisher nicht zweifelsfrei erwiesen werden. Weiterhin ist unklar, ob die triglyzeridreichen Lipoproteine selbst oder ihre metabolischen Folgen, Remnant-Partikel und kleine dichte LDL in Verbindung mit erniedrigtem HDL-Cholesterin, für die Entstehung der Atherosklerose verantwortlich sind. Während bei leicht bis mäßig erhöhten Triglyzeriden das kardiovaskuläre Risiko im Vordergrund steht, können stark erhöhte Triglyzeride eine akute Pankreatitis verursachen.

## Epidemiologie und Definition

Hypertriglyzeridämien sind sehr häufig auftretende Fettstoffwechsel-Störungen und finden sich bei bis zu 10 % der erwachsenen Menschen [2]. In der klinischen Praxis haben die meisten betroffenen Patienten als Ursache eine Insulinresistenz oder einen manifesten Diabetes mellitus; bei dieser Erkrankung sind die erhöhten Triglyzeride und ihre metabolischen Folgen eine zentrale Ursache für die Entstehung des kardiovaskulären Risikos. Angesichts der weltweit dramatischen Zunahme von Adipositas, metabolischem Syndrom

und Diabetes mellitus Typ 2 [3] kann die klinische Bedeutung von Hypertriglyzeridämien gar nicht hoch genug bewertet werden.

## Merke

Hypertriglyzeridämien sind häufig.

Die Triglyzeridspiegel sind intra- und interindividuell außerordentlich variabel. Das macht eine Unterscheidung zwischen normal und pathologisch schwierig. **Abb. 1** (oben) zeigt einen aktuellen Vorschlag der Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft (EAS) zur Einteilung der Triglyzeridspiegel nach klinischer Relevanz [4]. Anders als andere lipidologische Parameter, wie beispielsweise LDL-Cholesterin, unterliegen Triglyzeride nicht einer Gauß'schen Normalverteilung. Plasmawerte reichen von < 88 mg/dl (1 mmol/l) bis > 20 000 mg/dl (220 mmol/l) (**Abb. 1**, unten).

Die einzelnen Grenzwerte sind naturgemäß arbiträr. Die Einteilung in **Abb. 1** würdigt die Tatsache, dass unter 100 mg/dl (1,2 mmol/l) keine signifikanten metabolischen Folgen erhöhter Triglyzeride (kleine dichte LDL, Remnants, niedriges HDL) nachweisbar sind. Dies ändert sich graduell bis in einen Bereich zwischen 500 und 880 mg/dl (5,7–10 mmol/l); konsekutiv steigt das kardiovaskuläre Risiko. Oberhalb dieses Bereichs steht, am ehesten wegen der zunehmenden Chylomikronämie, die Gefahr einer akuten Pankreatitis im Vordergrund; das kardiovaskuläre Risiko wird eher geringer [4].

## Merke

Ab einem Triglyzeridspiegel von 100 mg/dl (1,2 mmol/l) steigt das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich bis 500–880 mg/dl (5,7–10 mmol/l) an; oberhalb dieses Bereichs wächst die Gefahr einer akuten Pankreatitis.

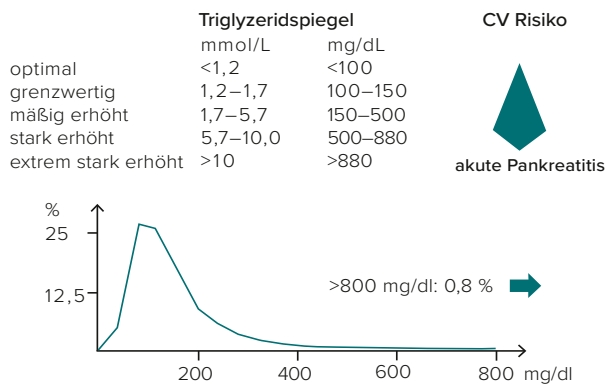


**Abb. 1** Triglyzeridspiegel im Plasma. Oben: Einteilung nach klinischer Bedeutung (nach Daten aus [4]). Unten: Verteilung in einem Kollektiv von 15 000 stationären Patienten (eigene Daten).

### Physiologische und pathophysiologische Aspekte

Physiologie und Pathophysiologie der triglyzeridreichen Lipoproteine wurde bereits an anderer Stelle dieser Serie ausführlich dargestellt [5]. Die Triglyzerid-Serumkonzentration ist postprandial reguliert. Es ist wichtig zu verstehen, dass mit den verfügbaren Labormethoden in der Routine nicht zwischen den intestinalen, ApoB-48-haltigen Chylomikronen und den hepatischen, ApoB-100-haltigen VLDL unterschieden werden kann. Somit ist es kaum möglich, mit einem einmaligen Lipidstatus Rückschlüsse auf die Genese der Fettstoffwechsel-Störung zu ziehen.

Anders als das LDL-Cholesterin sind die Triglyzeridspiegel – auf Grundlage einer individuellen genetischen Prädisposition – sehr stark von Lebensstil und Begleiterkrankungen abhängig. Das Spektrum ist hierbei breit: Eine schwerste Hypertriglyzeridämie (über 880 mg/dl bzw. 10 mmol/l) kann sowohl primär nutritiv (z. B. Alkoholabusus) als auch durch eine Grunderkrankung (z. B. entgleister Diabetes mellitus) oder durch eine Chylomikronämie (z. B. homozygoter Defekt der Lipoproteinlipase, LPL) entstehen.

In der klinischen Praxis hat es sich bewährt, zwischen der schweren multifaktoriellen Hypertriglyzeridämie (Synonym: multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom) und dem Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) zu unterscheiden. Diese Begrifflichkeiten bedürfen einer Präzisierung, da bei jeder schweren Triglyzerid-Erhöhung sowohl Chylomikronen als auch VLDL nachweisbar sind und die Übergänge fließend sind. Dennoch soll diese Unterscheidung hier beibehalten werden.

Bei der multifaktoriellen Hypertriglyzeridämie entsteht die Erkrankung auf Grundlage einer individuellen Akkumulation multipler, Triglyzerid-erhöhender Polymorphismen. Hierbei können eine Vielzahl unterschiedliche Gene beteiligt sein [6]; in Studien kann diese genetische Belastung mithilfe von Scores quantifiziert werden [7]. Auslöser für die Manifestation der Fettstoffwechsel-Störung sind dann Umweltfaktoren (Ernährung, vor allem Fruktose und Alkohol), Krankheiten (v. a. Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes mellitus) oder andere Einflüsse (Medikamente, Schwangerschaft) (**Abb. 2**).

Unter metabolischen Gesichtspunkten entsteht die multifaktorielle Hypertriglyzeridämie sowohl durch eine vermehrte hepatische VLDL-Produktion als auch durch eine reduzierte plasmatische Triglyzerid-Hydrolyse, jeweils genetisch und/oder sekundär bedingt [5]. Auch bei dieser Erkrankung können die Triglyzeride außerordentlich hoch sein – und es können sowohl Chylomikronen als auch VLDL nachgewiesen werden.

#### Merke

Das kardiovaskuläre Risiko bei erhöhten Serum-Triglyzeriden ist durch die Entstehung atherogener Folgepartikel erhöht, bei extremen Triglyzeridwerten kann es zu einer akuten Pankreatitis kommen.

Das FCS entsteht durch schwere homozygote oder kombiniert heterozygote Mutationen in den Genen zentraler Mediatoren des plasmatischen Fettstoffwechsels. Durch Funktionsverlust von Lipoproteinlipase (LPL, bei weitem am häufigsten), ApoC2, ApoA5, GPIHBP1 und/oder LMF-1 (Abkürzungen s. Legende zu **Abb. 2**) kommt es insbesondere zu einer defekten plasmatischen Hydrolyse der triglyzeridreichen Lipoprotein-Chylomikronen und VLDL. Die großen Lipoproteine bleiben im Plasma, die Triglyzeridspiegel können sehr stark steigen und sind nur kaum therapeutisch zugänglich.

Für die Entstehung von kleinen dichten LDL, Remnants und niedrigem HDL als Folge hoher Triglyzeridspiegel ist zumindest eine rudimentäre plasmatische Hydrolyse der triglyzeridreichen Lipoproteine notwendig. Dementsprechend entstehen die atherogenen Lipoproteine bei einer schweren familiären Chylomikronämie nicht; bei dieser Erkrankung ist das kardio-vaskuläre Risiko nicht signifikant erhöht. Allerdings können die großen, nicht oder kaum hydrolysierten triglyzeridreichen Lipoproteine eine akute Pankreatitis bewirken.

#### Merke

Ein FCS entsteht durch genetische Defekte der plasmatischen Triglyzerid-Hydrolyse, die multifaktorielle Hypertriglyzeridämie durch Lebensstil, Grunderkrankungen und polygene Veranlagung. Die Übergänge zwischen beiden Entitäten sind fließend.

### Diagnostik

In der klinischen Routine liegt meist ein zufällig abgenommener Lipidstatus, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit vor. Dies ist für den wichtigsten kardio-vaskulären Risikofaktor, das LDL-Cholesterin, auch ausreichend, da dieser Plasmaspiegel nur unwesentlich von den letzten Nahrungsaufnahmen beeinflusst wird.

Bei der Beurteilung der Triglyzeridspiegel ist das anders. Diese steigen postprandial durch die unmittelbare Chylomikronämie und die dann folgende hepatische VLDL-Synthese in Ausmaß und Dauer individuell unterschiedlich an. Anders als z. B. der postprandiale Blutzucker ist der Abfall der Triglyzeride deutlich langsamer und hält u. U. länger als 4 Stunden an. Einige Autoren argumentieren sogar, dass die

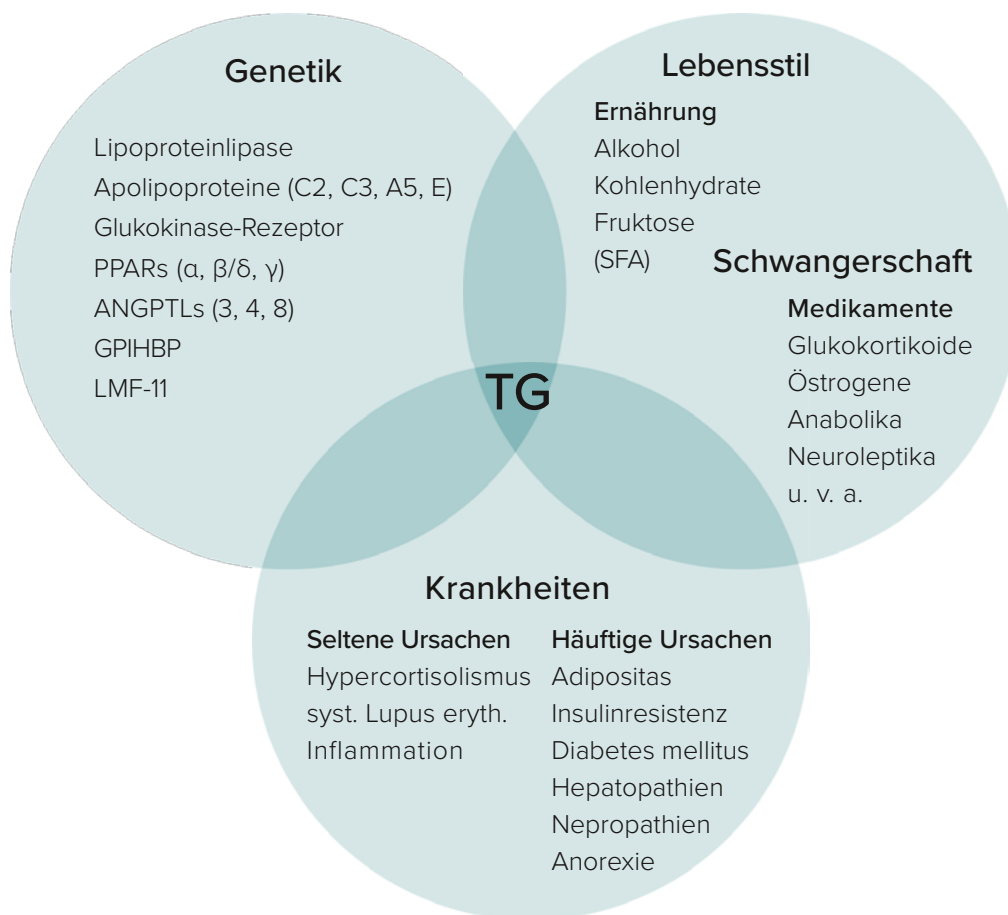


**Abb. 2** Multifaktorielle Entstehung von Hypertriglyzeridämien. Der Einfluss der einzelnen Kategorien ist individuell sehr unterschiedlich; die Höhe der Triglyzeridspiegel lässt nur sehr bedingt auf eine spezifische Genese schließen. GPIHBP1: Glycosylphosphatidylinositol anchored HDL binding protein 1; LMF-1: Lipase maturation factor 1; PPAR: Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren; ANGPTL: Angiopoietin-like Proteine, SFA: gesättigte Fettsäuren.

Nüchtern-Triglyzeridspiegel nicht von klinischer Relevanz sein, da die meisten Individuen sich aus Sicht der Plasmalipide in einem permanenten postprandialen Zustand befinden. Eine standardisierte, diagnostische Triglyzeridbelastung (z. B. sog. „Gießener Trunk“) hat sich nicht durchgesetzt.

Dennoch ist die Bestimmung der Nüchtern-Triglyzeride für die Diagnostik wichtig. Nur nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz und längerer, womöglich mehrtägiger Alkoholkarenz kann der niedrigste mögliche Triglyzeridspiegel bestimmt werden. Dieser hilft vor allem bei der Differenzierung zwischen einer zuvorderst genetisch bedingten und einer primär alimentären oder sekundären Hypertriglyzeridämie und hat oft auch einen hohen edukativen Effekt für den Patienten.

Aus der Pathogenese wird klar, dass bei einer Hypertriglyzeridämie der Ausschluss bzw. die Therapie sekundärer auslösender Faktoren von zentraler Bedeutung ist. Insbesondere Alkoholgebrauch, spezielle Ernährungsgewohnheiten und Medikationen müssen erfasst werden. Ausgeschlossen werden müssen ein Diabetes mellitus (ggf. Insulinresistenz/metabolisches Syndrom), hormonelle Veränderungen (v. a. Hypothyreose, bei klinischem Verdacht auch ein Hypercortisolismus), Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, generalisierte Entzündungen und ggf. eine Schwangerschaft.

#### Merke

**Diagnostik: Nüchtern-Triglyzeridspiegel und Ausschluss alimentärer und sekundärer Ursachen.**

Das atherogene Potenzial des Lipidstoffwechsels lässt sich aus der Höhe der Triglyzeridspiegel nur schlecht ableiten. Ab etwa 400 mg/dl (4,5 mmol/l) kann auch die Plasmakonzentration des LDL-Cholesterins weder durch die Friedewald-Formel berechnet noch sicher direkt bestimmt werden. Da alle atherogenen Lipoproteine ApoB enthalten, kann hier eine Bestimmung dieses Lipoproteins hilfreich sein. Zusätzlich sollte das Non-HDL-Cholesterin (Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin) berechnet werden. Beides, ApoB-Spiegel und Non-HDL-Cholesterin, werden als Therapieziele bei der lipidologischen kardiologischen Prävention verwendet.

#### Merke

**Bestimmung von ApoB und Berechnung des Non-HDL-Cholesterins zur Einschätzung der Atherogenität des Lipidstoffwechsels**

In Einzelfällen kann eine Lipid-Elektrophorese (z. B. bei Verdacht auf Dysbetalipoproteinämie) diagnostisch hilfreich sein. Eine direkte, beispielsweise kernspintomografische Bestimmung einzelner Unterklassen der Lipoproteine (Small-Dense-LDL, VLDL- oder LDL-Subklassen) ist wissen-

**Tab. 1 Unterscheidung von multifaktorieller Hypertriglyzeridämie und Familiärem Chylomikronämie-Syndrom (Tab.nach Daten aus [8]).**

| Multifaktorielle Hypertriglyzeridämie              | Familiäres Chylomikronämie-Syndrom                                       |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Triglyzeride <160 mg/dl (1,8 mmol/l) dokumentiert  | Nüchtern-Triglyzeride mehrfach >800 mg/dl (9 mmol/l)                     |
| Sekundärfaktoren (insbes. Diabetes, Adipositas)    | Keine Sekundärfaktoren                                                   |
| Keine Pankreatitis-Anamnese                        | Pankreatitis-Anamnese                                                    |
| Positive Familienanamnese für Hypertriglyzeridämie | Keine schwere Hypertriglyzeridämie bei den Eltern, da autosomal rezessiv |
| Ansprechen auf Lipidsenker                         | Kein bzw. kaum Ansprechen auf Lipidsenker                                |
| Beginn im Erwachsenenalter                         | Beginn in Kindheit/Adoleszenz                                            |

schaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Bei Verdacht auf ein FCS erfolgt eine genetische Untersuchung, da ein Nachweis dieser Erkrankung erweiterte therapeutische Möglichkeiten erschließt.

Im Einzelfall ist es nicht einfach, bei stark erhöhten Triglyzeriden zwischen einer multifaktoriellen oder einer primär genetischen Ursache zu unterscheiden. In **Tab. 1** sind Aspekte zur Differenzierung nach [8] aufgeführt. Die Basis ist ein dort dargestelltes, recht spezifisches und sensitives Punktesystem zur Unterscheidung der Erkrankungen.

### Hypertriglyzeridämie und Arteriosklerose

Seit den 1990er-Jahren wurden umfangreiche Daten mit epidemiologischer und genetischer Evidenz zur Atherogenität triglyzeridreicher Lipoproteine publiziert. Eine Assoziation erhöhter Plasma-Triglyzeridspiegel mit Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenstenose und Gesamtmortalität wurde in vielfältigen Studien nachgewiesen [9, 10].

In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) für kardiovaskuläre Erkrankungen wurden bis zu 100 Genorte mit Beeinflussung der Triglyzeridspiegel identifiziert [6, 11]. Durch Mendel-Randomisierungen für ApoA5, ApoC3, Lipoproteinlipase und verschiedene Angiopoietin-like Proteine (Typ 3, 4, 8) konnten Plasma-Triglyzeride nicht nur als unabhängiger, sondern auch als kausaler Risikofaktor definiert werden [4].

Hierbei ist weiterhin nicht klar, ob das atherogene Potenzial durch die triglyzeridreichen Lipoproteine selbst oder durch ihre metabolischen Folgen (Remnants, Small-Dense-LDL, niedriges HDL) entsteht. Sämtliche Entitäten wurden in klinischen Studien als unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert. In-vitro- und tierexperimentelle Daten lassen eine Kausalität bei der Atherogenese annehmen.

Das durch Plasma-Triglyzeride verursachte Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall lässt sich beispielsweise aus Daten der Copenhagen General Population Study mit über 100 000 Individuen abschätzen: Im Vergleich zu Triglyzeridspiegeln unter 88 mg/dl (1 mmol/l) verdreifacht sich das Herzinfarktrisiko bei Werten zwischen 176 und 264 mg/dl (2–3 mmol/l) und vervierfacht sich oberhalb von > 440 mg/dl (5 mmol/l). Der Anstieg des Schlaganfall-risikos ist etwa halb so stark [4, 12–14].

#### Merke

**Oberhalb eines Triglyzeridspiegels von 88 mg/dl (1 mmol/l) besteht ein atherogenes Potenzial, das mit der Bildung von Remnants, Small-Dense-LDL und niedrigem HDL einhergeht.**

#### Merke

**Die klinisch häufigen moderaten Triglyzeriderhöhungen stellen einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar – unabhängig von der Höhe des LDL-Cholesterins oder einer Behandlung mit Statinen.**

### Hypertriglyzeridämie und akute Pankreatitis

Die Genese der durch triglyzeridreiche Lipoproteine verursachten akuten Pankreatitis ist nicht sicher geklärt. Wahrscheinlich spielen lokale perfusionsstörende Faktoren der Lipoproteine im Pankreas eine wichtige Rolle; der Lipoproteindurchmesser könnte ebenfalls von pathophysiologischer Bedeutung sein. Gerade bei Patienten mit FCS ist das Risiko einer akuten Pankreatitis stark erhöht. Mitunter führt diese Komplikation im früheren Lebensalter zur Erstdiagnose der Fettstoffwechsel-Störung [15]. Prospektive Daten der Copenhagen General Population Study und der Copenhagen City Heart Study konnten allerdings zeigen, dass das Risiko einer akuten Pankreatitis bereits oberhalb eines zufälligen Plasma-Triglyzeridspiegels von 177 mg/dl (2 mmol/l) ansteigt, mit einer stärkeren relativen Risikoerhöhung (HR, Hazard Ratio) als für kardiovaskuläre Erkrankungen, bei natürlich niedrigem absolutem Risiko [14]. Andere pankreas-schädigende Konditionen wie Alkoholkonsum, Medikamente oder hormonelle Störung könnten hier gleichzeitig ursächlich sein.

#### Merke

**Von klinischer Bedeutung ist, dass der Triglyzerid-Schwellenwert, bei dem eine akute Pankreatitis entsteht, interindividuell sehr unterschiedlich ist, aber individuell recht konstant bleibt.**

### Therapeutische Strategien

#### Therapieziele und therapeutisches Vorgehen zur kardiovaskulären Prävention

Für erhöhte Triglyzeride gibt es in den aktuellen Leitlinien zur lipidologischen kardiovaskulären Prävention keine klar definierten Zielwerte [16]. Eine Ursache hierfür ist, dass der kardiovaskuläre Nutzen der klassischen Triglyzerid-senkenden Therapiestrategien nicht eindeutig nachgewiesen ist (Ausnahme Eicosapentaensäure-Ethylester, s. u.). Vor diesem Hintergrund erfolgt die lipidologische Therapie zur kardiovaskulären Prävention wie bei normotriglyzeridämischen

Patienten, es werden lediglich Non-HDL-Cholesterin und ggf. ApoB als sekundärer Zielwert zur Optimierung hinzugezogen. Sowohl Statine als auch Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren senken neben dem LDL-Cholesterin auch ApoB und Non-HDL-Cholesterin. Eine Zusammenfassung der risikoadaptierten Therapieziele bietet **Tab. 2** [16].

#### Merke

**Die zielwertgerechte kardiovaskuläre Prävention erfolgt grundsätzlich wie bei normotriglyzeridämischen Patienten.**

Anders als bei isolierten Erhöhungen des LDL-Cholesterins spielen bei Hypertriglyzeridämien die Behandlung von ursächlichen Erkrankungen (Beispiel: Einstellung eines Diabetes) sowie Ernährungs- und Lebensstilmaßnahmen (Beispiel: Gewichtabnahme, Ernährungsumstellung, Alkoholkarenz) eine besondere Rolle.

#### Lebensstil und Diät

Leichte bis mittelschwere Hypertriglyzeridämien sprechen meist gut auf Lebensstilmaßnahmen, Ernährungsumstellung und ggf. die Therapie ursächlicher Erkrankungen an. In der klinischen Praxis spielen eine Gewichtsreduktion, Alkoholkarenz, Reduktion fruktosehaltiger Lebensmittel und ggf. die Einstellung eines Diabetes mellitus eine große Rolle. Der grundsätzliche Benefit dieser Therapieansätze ist evident, obwohl unter formalen Gesichtspunkten der kardiovaskuläre Nutzen der hierdurch erreichten Triglyzeridsenkung nicht belegt ist. **Tab. 3** stellt verschiedene Maßnahmen, ihre Effektivität und Evidenz nach [16] zusammen.

#### Medikamente

##### Fibrate

Die klassischen Triglyzerid-senkenden Medikamente sind Fibrate; mit ihnen kann eine Reduktion um 20–40 % gelingen. Eine signifikante Verminderung kardiovaskulärer Endpunkte konnte jedoch nur in älteren Studien (vor der Statin-Ära; VA-HIT, HHS) belegt werden; die neueren Fibrat-Studien hatten ein neutrales Ergebnis. Bei Einsatz gemeinsam mit Statinen wird der kardiovaskuläre Nutzen allenfalls nach Adjustierung sichtbar (FIELD, ACCORD) [17]. Ein vielversprechender Kandidat war der PPAR-Modulator Pemafibrat; die kardiovaskulären Endpunktstudien wurde Anfang 2022 abgebrochen. Eine Weiterentwicklung erfolgt nur noch zur Therapie der Steatosis hepatis.

#### Merke

**Fibrate werden zur kardiovaskulären Prävention nur in Ausnahmefällen (z. B. Statin-Intoleranz) eingesetzt. Nikotinsäure wird nicht mehr eingesetzt.**

#### Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren können die Plasma-Triglyzeride senken. Für die herkömmlichen Präparate mit Mischungen aus Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) (1–2 g/d) konnte auch in einer großen Metaanalyse kein kardiovaskulärer Benefit nachgewiesen werden [18]; diese werden nicht mehr zur kardiovaskulären Prävention eingesetzt. Auch eine Studie mit einer hochdosierten Kombination von EPA

**Tab. 2** Lipidologische Therapieziele zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Zusätzlich wird eine Senkung des LDL-Cholesterins um mindestens 50 % zum Ausgangswert gefordert (Tab. nach Daten aus [16]).

| Risiko-Kategorie  | LDL-C                    | Non-HDL-C                 | ApoB       |
|-------------------|--------------------------|---------------------------|------------|
| Sehr hohes Risiko | <55mg/dl<br><1,4 mmol/l  | <85mg/dl<br><2,2mmol/l    | >65 mg/dl  |
| Hohes Risiko      | <70mg/dl<br><1,8 mmol/l  | <100 mg/dl<br><2,6 mmol/l | <80 mg/dl  |
| Moderates Risiko  | <100mg/dl<br><2,6 mmol/l | <130 mg/dl<br><3,3 mmol/l | <100 mg/dl |

LDL-C: LDL-Cholesterin; Non-HDL-C: Non-HDL-Cholesterin

**Tab. 3** Einfluss von Lebensstil- und Diätmaßnahmen auf die Plasma-Triglyzeride (Tab. nach Daten aus [16], dort auch Quellen).

| Maßnahme                                                                | Effektstärke | Evidenzgrad |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| Übergewicht reduzieren                                                  | <5%          | A           |
| Alkoholkonsum reduzieren                                                | >10%         | A           |
| Erhöhung der körperlichen Aktivität im Alltag                           | 5-10%        | A           |
| Reduktion der Kohlenhydrate in der Nahrung                              | 5-10%        | A           |
| Supplementierung von n-3 mehrfach ungesättigten Fetten                  | 5-10%        | A           |
| Reduktion von Mono- und Disacchariden in der Nahrung                    | 5-10%        | B           |
| Ersatz gesättigter Fette durch einfach oder mehrfach ungesättigte Fette | <5%          | B           |

Evidenzgrade: A multiple Studien/Metaanalysen; B: einzelne Studien

und DHA (STRENGTH, 4 g/d) zeigte keine kardiovaskuläre Risikoreduktion [19], selbst in der Subgruppe mit den höchsten EPA-Plasmaspiegeln (oberstes Terzil) [20].

Hochdosierter (4 g/d) Eicosapentaensäure-Ethylester in Reinform stellt eine Ausnahme dar. Sowohl in JELIS (1,8 g/d, bei Hypercholesterinämie) [21] als auch in REDUCE-IT (4 g/d, bei erhöhten Triglyzeriden) [22] konnte eine Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Endpunkte, zusätzlich zu Statinen, um bis zu 25 % belegt werden. Die Effekte von EPA sind vermutlich multifaktoriell, d. h. nur zu einem geringeren Anteil durch die Triglyzeridsenkung von ca. 20 % vermittelt [23, 24]. Rechenmodelle der Zulassungsbehörden [25] und eine spezifische Auswertung der Copenhagen City General Population Study [26] widerlegten auch methodische Zweifel weitgehend. Aktuell ist offen, inwieweit die protektiven Effekte von EPA mit Omega-3-Fettsäure-Plasmakonzentrationen korrelieren.

#### Merke

Übliche Omega-3-Fettsäure-Präparate spielen keine therapeutische Rolle. Hochdosierte (4 g/Tag), reine Eicosapentaensäure-Ethylester werden von den aktuellen ESC-Leitlinien als Möglichkeit zur kardiovaskulären Prävention empfohlen (Empfehlungsgrad II) [16].

#### Therapieziele und therapeutisches Vorgehen zur Prävention der akuten Pankreatitis

Extrem hohe Triglyzeride sind, wenn sie zuvorderst genetisch und nicht durch andere ursächliche Konditionen, wie einen entgleisten Diabetes mellitus oder schwere Diätfehler entstanden sind, nur schwer zu therapieren. Fibrate sind in dieser Situation kaum wirksam, der Effekt von Omega-3-Fettsäuren ist variabel. Beide Substanzgruppen sind für diese Indikation zugelassen und können probatorisch angewendet werden.

Basis der Therapie ist eine strenge, Triglyzerid-reduzierende Diät einschließlich eines Fettersatzes durch MCT-Fette (Fettsäuren mit mittlerer Kettenlänge). Diese Ernährungsform wird von den betroffenen Patienten allerdings eher schlecht toleriert – aber die Rate an akuten Pankreatitiden kann signifikant reduziert werden, auch wenn die Plasma-Triglyzeride meist nicht unter 885 mg/dl (10 mmol/l) sinken.

Bei akuter Pankreatitis erfolgt die Triglyzeridsenkung durch Nahrungskarenz mit supportiven Maßnahmen. Unter intensivmedizinischen Bedingungen kann eine Lipidapherese, oder, bei vorhandener Restfunktion der Lipoproteinlipase, eine Heparin-Gabe die Senkung der Triglyzeride beschleunigen, ohne dass hierfür ein klinischer Benefit bewiesen ist.

Erste Daten gibt es zu Volanesorsen, einem ApoC3-Antisense-Oligonukleotid [27]. Volanesorsen kann die Triglyzeride über 70 % senken und ist für Patienten mit genetisch nachgewiesenem FCS und hohem Risiko einer akuten Pankreatitis zugelassen. Die wichtigste Nebenwirkung ist eine Thrombopenie, die unter Umständen dosisbegrenzend ist. Die sehr hochpreisige Substanz sollte nur von Spezialambulanzen eingesetzt werden.

#### Merke

Bei schweren, genetisch bedingten Hypertriglyzeridämien erfolgt zusätzlich eine Fettsubstitution durch MCT-Fette und in einigen Fällen eine Therapie mit einem ApoC3-Inhibitor.

### KERNAUSSAGEN

- Hypertriglyzeridämien sind häufige Fettstoffwechsel-Störungen.
- Moderate bis mäßig starke Hypertriglyzeridämien gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher.
- Die Therapie erfolgt durch Lebensstilmaßnahmen und ggf. Behandlung ursächlicher Erkrankungen.
- Die lipidologische Risikoreduktion erfolgt wie bei normotriglyzeridämischen Patienten durch Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und ggf. PCSK9-Inhibition.
- Eicosapentaensäure-Ethylester (EPA) ist zur kardiovaskulären Risikoreduktion bei erhöhten Triglyzeriden zugelassen.
- Schwerste Hypertriglyzeridämien können eine akute Pankreatitis verursachen und werden zusätzlich durch Fettaustausch (MCT-Fette) und ggf. Volanesorsen therapiert.

---

## Interessenkonflikt

Merkel: Honorare für Vorträge und Beratungen von Sanofi, Amgen, Lilly, MSD, Berlin-Chemie, Böhlinger, Astra, Novartis, Akcea, Biomarin, Daiichi-Sankyo, Gilead, Pfizer, Novo, SOBI.

Parhofer: Honorare für Vorträge, Advisory-Board-Tätigkeit, für DMC-Tätigkeit und/oder Forschungsunterstützung von folgenden Unternehmen: Akcea, Amarin, Amgen, Boehringer Ingelheim, Dr. Schär, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, Regeneron, Sanofi, Silence Therapeutics und SOBI.

Müller-Wieland: Honorare für Vorträge und Beratungen von Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Sanofi-Pasteur.

Laufs: Honorare für Vorträge oder Beratungen von Amarin, Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi.

---

## Autoren

### Hon. Prof. Dr. med. Martin Merkel

ist Ärztlicher Leiter des Endokrinologikum Hamburg und Honorarprofessor der Semmelweis-Universität.

---

## Literatur

1. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219
2. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN et al. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2020; 41: 99–109c. doi:10.1093/eurheartj/ehz785
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Im Internet (Stand: 12.07.2022): [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user\\_upload/06\\_Gesundheitspolitik/03\\_Veroeffentlichungen/05\\_Gesundheitsbericht/gesundheitsbericht\\_2019.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/gesundheitsbericht_2019.pdf)
4. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021; 42: 4791–4806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551
5. Müller-Wieland D, Merkel M, Verket M et al. [Pathophysiological principles of dyslipoproteinaemia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146: e103–e111. doi:10.1055/a-1516-2441
6. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707–713. doi:10.1038/nature09270
7. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011; 52: 189–206. doi:10.1194/jlr.R009720
8. Moulin P, Dufour R, Averna M et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis* 2018; 275: 265–272. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
9. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2020; 41: 2288–2299. doi:10.1093/eurheartj/ehaa172
10. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med* 2011; 270: 65–75. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x
11. Schunkert H, König IR, Kathiresan S et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43: 333–338. doi:10.1038/ng.784
12. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112512 individuals from the general population. *Ann Neurol* 2019; 85: 550–559. doi:10.1002/ana.25432
13. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res* 2016; 118: 547–563. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
14. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1834–1842. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6875
15. Gaudet D, Blom D, Bruckert E et al. Acute pancreatitis is highly prevalent and complications can be fatal in patients with familial chylomicronemia: Results from a survey of lipidologist. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 680–681
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 41: 111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

---

### Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland

ist Wissenschaftlicher Leiter des klinischen Studienzentrums (KKS) der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I) und der Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik V) der Uniklinik RWTH Aachen.

### Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig.

### Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer

ist Leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik IV – Großhadern, Klinikum der Universität München.

---

## Korrespondenzadresse

Hon. Prof. Dr. med. Martin Merkel

Endokrinologikum Hamburg

Lornsenstraße 6

22767 Hamburg Deutschland

[martin.merkel@amedes-group.com](mailto:martin.merkel@amedes-group.com)

Asklepios Campus Hamburg, Semmelweis-Universität

Lohmühlenstraße 5

20099 Hamburg Deutschland

17. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 267– 272. doi:10.1097/FJC.0b013e318202709f
18. Aung T, Halsey J, Kromhout D et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 225–234. doi:10.1001/jamacardio.2017.5205
19. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 2268–2280. doi:10.1001/jama.2020.22258
20. Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K et al. Association Between Achieved omega-3 Fatty Acid Levels and Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of the STRENGTH Trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 1–8. doi:10.1001/jamacardio.2021.1157
21. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098. doi:10.1016/S0140-6736(07)60527-3
22. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22. doi:10.1056/NEJMoa1812792
23. Patel PN, Patel SM, Bhatt DL. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl. *Curr Opin Cardiol* 2019; 34: 721–727. doi:10.1097/HCO.0000000000000678
24. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 1135– 1147. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313286
25. FDA. FDA Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting November 14, 2019. Im Internet (Stand: 12.07.2022); [www.fda.gov/media/132477/download](http://www.fda.gov/media/132477/download)
26. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Mineral oil and icosapent ethyl may jointly explain the between arm difference of cardiovascular risk in REDUCE-IT. *Eur Heart J* 2021; 42: 4867– 4868. doi:10.1093/eurheartj/ehab764
27. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531–542. doi:doi: 10.1056/NEJMoa1715944

# Lipoprotein(a)

Annika Reuser<sup>1</sup>, Wolfgang Koenig<sup>2</sup>, Ulrich Laufs<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>2</sup> Deutsches Herzzentrum München

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Lipoprotein(a), kurz Lp(a), ist ein wichtiger Marker für kardiovaskuläres Risiko. Die Lp(a)-Plasmakonzentration ist genetisch determiniert und kaum durch Ernährung, Bewegung oder aktuell verfügbare orale Medikamente modifiziert. Neue RNA-basierte spezifische Therapien sind in klinischer Entwicklung, allerdings wird es auch im Fall positiver Studienergebnisse noch Jahre dauern, bis diese Wirkstoffe breit zur Verfügung stehen. Daher stellen sich die Fragen, bei welchen Personen Lp(a) bestimmt und wie derzeit mit erhöhten Lp(a)-Werten umgegangen werden sollte.

## HINTERGRUNDWISSEN

### Warum gibt es unterschiedliche Einheiten für Lipoprotein(a)?

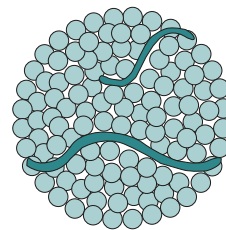
Lp(a)-Partikel können gezählt werden (Teilchen pro Volumen, d. h. Angabe in nmol/l) oder der Lp(a)-Cholesterinanteil kann gewogen werden (Gewicht pro Volumen, d. h. Angabe in mg/dl). Bedauerlicherweise haben sich die großen Anbieter von Test-Kits und die Labormediziner noch nicht auf eine einheitliche Methode einigen können. Die Inter- und intraindividuelle Variabilität der Lp(a)-Messungen ist derzeit höher als für andere Laborwerte. Neben den für alle Beteiligten unbefriedigenden und z. T. verwirrenden unterschiedlichen Zahlenwerten ist es nicht trivial, die Einheiten korrekt ineinander umzurechnen, u. a. da die Lp(a)-Partikel unterschiedlich groß sind. Zur groben, nicht korrekten, klinischen Orientierung kann der Faktor 40 % dienen, d. h. Lp(a) in nmol/l  $\times 0,4$  entspricht ungefähr Lp(a) in mg/dl. Es ist daher wichtig, die Einheit der Messung zu beachten. Für die klinische Therapiekonsequenz ist derzeit die Einteilung der Lp(a)-Werte in „normal“, „gering erhöht“ und „stark erhöht“ (Tab. 1) entscheidend. Eine wiederholte Messung ist in aller Regel derzeit nicht sinnvoll, dies wird sich natürlich ändern, wenn Lp(a)-senkende Therapien zur Verfügung stehen. Für die Zukunft ist auf eine Verbesserung der Messmethoden zu hoffen.

## Was unterscheidet Lipoprotein(a) von anderen Lipoproteinen

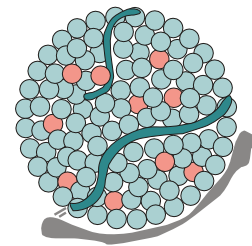
Lipoprotein(a) ist ein in der Leber synthetisiertes Lipoprotein, welches in seiner Struktur dem Low-Density-Lipoprotein (LDL) ähnelt. Seine Grundstruktur bildet ein LDL-ähnlicher Partikel, an dessen Apolipoprotein B100 (apoB100) das für das Lp(a) pathognomische Apolipoprotein A (apoA) über eine Disulfidbrücke kovalent gebunden vorliegt [1, 2]. Das apoA selbst ist ein Glykoprotein, dessen mehr als 40 Isoformen eine große Heterogenität aufweisen, wobei die Isoform die Serumkonzentration des Lp(a) beeinflusst [3]. 80 % der Bevölkerung tragen 2 unterschiedlich große apoA-Isoformen, jeweils von einem Elternteil geerbt [1]. Darüber hinaus weisen Lp(a)-Partikel einen hohen Anteil an oxidierten Phospholipiden auf (Abb. 1) [4].

## ABKÜRZUNGEN

|         |                                              |
|---------|----------------------------------------------|
| apoA    | Apolipoprotein A                             |
| apoB100 | Apolipoprotein B100                          |
| ASO     | Antisense-Oligonukleotide                    |
| EAS     | European Atherosclerosis Society             |
| ESC     | European Society of Cardiology               |
| HeFH    | familiäre Hypercholesterinämie               |
| KHK     | koronare Herzerkrankung                      |
| LDL     | Low-Density-Lipoprotein                      |
| LDL-C   | LDL-Cholesterin                              |
| Lp(a)   | Lipoprotein(a)                               |
| pAVK    | periphere arterielle Verschlusskrankheit     |
| PCSK9   | Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9 |
| siRNA   | small-interfering mRNA                       |



LDL-C



Lp(a)

**Abb. 1** Die Grundstruktur des Lp(a)-Partikels ähnelt einem LDL-Partikel. An das apoB100 ist hier mittels Disulfidbrücken das apoA kovalent gebunden (hier dunkelgrau dargestellt). Zusätzlich finden sich oxidierte Phospholipide (hier rot dargestellt). Lp(a): Lipoprotein(a); LDL-C: LDL-Cholesterin.

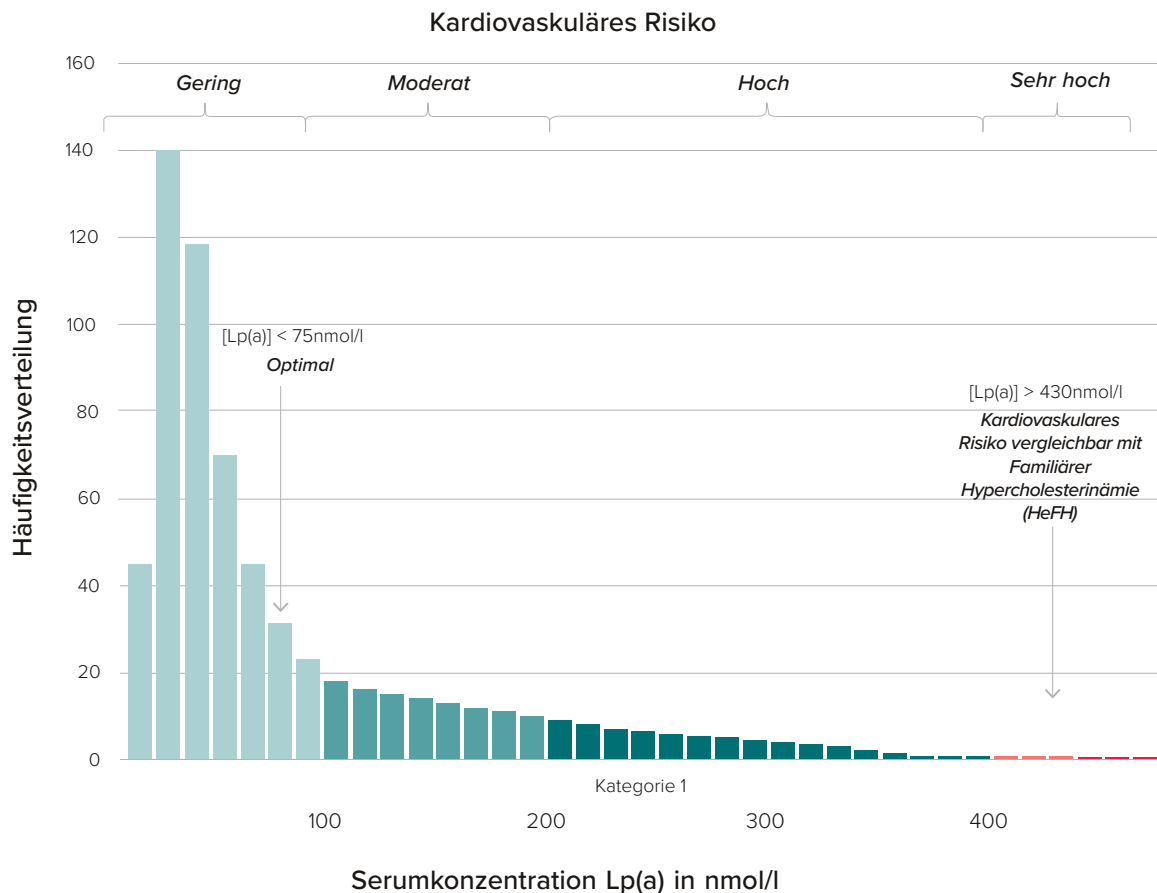


**Abb. 2** Häufigkeitsverteilung der Lp(a)-Serumkonzentration in der Bevölkerung. Lp(a) ist nicht normal verteilt. Proportional mit dem Anstieg der Serumkonzentration erhöht sich auch das kardiovaskuläre Risiko. Lp(a): Lipoprotein(a).

### ZUSATZINFO

#### Wieviel Lipoprotein(a) steckt im LDL-Cholesterin?

Alle Assays zur errechneten oder direkten Bestimmung von LDL-Cholesterin (LDL-C) enthalten Lp(a) in der LDL-C-Fraktion [5]. Bei Patienten mit hohen Lp(a)-Konzentrationen stellt sich daher die Frage nach dem „korrekten“ LDL-C, insbesondere z. B. bei LDL-C-Werten unter 55 mg/dl unter Therapie mit PCSK9-Hemmern (PCSK9: Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9). Die Quantifizierung des Anteils des Lp(a)-C am LDL-C ist aufgrund der Heterogenität der Lp(a)-Partikel komplex. Die früher gebräuchliche Abschätzung, dass Cholesterin ca. 30 % der Lp(a)-Masse ausmacht, ist nicht zutreffend, aber kann in Ermangelung besserer Methoden zur groben klinischen Orientierung dienen:  $LDL-C_{corr} \approx LDL-C - 0,3 \times Lp(a)$  in mg/dl [6]. Neue Antikörper-basierte Methoden zur Lp(a)-Bestimmung zeigen, dass der Cholesterin-Anteil in Lp(a) tatsächlich in Größenordnungen zwischen 5 % und 57 % der Lp(a)-Masse schwankt [5]. Für die klinische Therapieentscheidung ist diese Frage jedoch sekundär. Alle Studien und Leitlinien richten sich nach dem gemessenen LDL-C inklusive Lp(a)-C, daher wäre es nicht evidenzbasiert, das LDL-C bei Patienten mit hohem Lp(a) weniger stark zu senken. Im Gegenteil, aufgrund des hohen Lp(a)-assoziierten vaskulären Risikos profitieren diese Personen besonders von einer möglichst tiefen LDL-C-Senkung.

**Tab. 1** Klassifikation der Lp(a)-Serumkonzentration nach kardiovaskulärem Risiko.

| Risiko        | Lp(a)-Serumkonzentration (nmol/l) | (mg/dl) |
|---------------|-----------------------------------|---------|
| optimal       | < 75                              | < 30    |
| gering erhöht | 75 – 125                          | 30 – 50 |
| stark erhöht  | > 125                             | > 50    |

Lp(a): Lipoprotein(a)

#### Welche Bedeutung hat ein erhöhtes Lipoprotein(a) für das kardiovaskuläre Risiko

Lipoprotein(a) erhöht das kardiovaskuläre Risiko in Abhängigkeit von seiner Serumkonzentration, indem es nicht nur proatherogen, sondern auch proinflammatorisch wirkt. Während die proatherogene Wirkung vermutlich auf die LDL-ähnliche Struktur zurückzuführen ist, wird der proinflammatorische Mechanismus u. a. auf die hohe Konzentration an oxidierten Phospholipiden zurückgeführt. Aufgrund der Homologie des apoA mit Plasminogen wird zusätzlich eine prothrombotische Wirkung diskutiert. Da genetische Daten keine Assoziation von Thrombosen mit Lp(a) zeigen, ist dieser Aspekt weiter Gegenstand aktueller Forschung [2, 7]. Es ist nicht klar, ob erhöhte Lp(a)-Serumkonzentrationen mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombosen und Aborten assoziiert sind. Gesichert ist dagegen, dass bei Personen mit einer Lp(a)-Erhöhung neben den Inzidenzen der koronaren Herzkrankheit

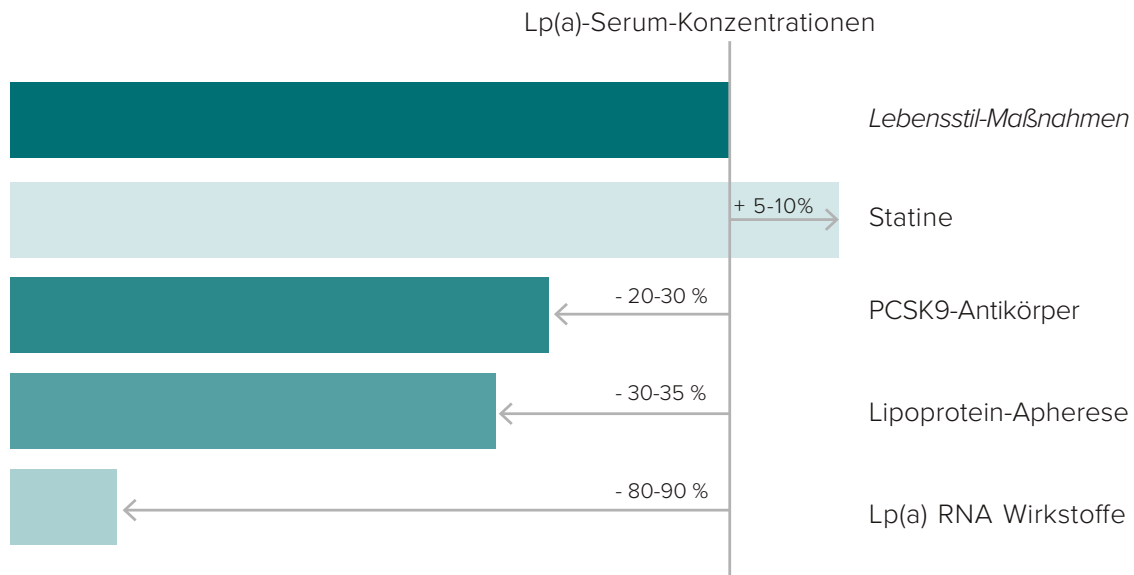


**Abb. 3** Einfluss lipidsenkender Medikamente auf die Lp(a)-Serumkonzentration. Lebensstil-Maßnahmen (Ernährung, körperliche Aktivität) haben keinen wesentlichen Einfluss auf Lp(a). Während Statine u. U. zu einer geringen Erhöhung führen können, senken PCSK9-Inhibitoren sowie die Lipid-Apherese die Lp(a)-Serumkonzentration. Neue Lp(a)-RNA-Wirkstoffe (Antisense Oligonukleotide, kleine interferierende RNA), welche aktuell in klinischen Studien getestet werden, senken den Lp(a)-Spiegel um 80–90 %. Lp(a): Lipoprotein(a); PCSK9: Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9.

(KHK), der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und des ischämischen Schlaganfalls auch das Risiko für eine Aortenklappenstenose erhöht ist [1].

#### Merke

**Erhöhte Lp(a)-Serumkonzentrationen sind mit dem Risiko für Atherosklerose und Herzklappenverkalkung assoziiert.**

Lipoprotein(a) ist in der Allgemeinbevölkerung asymmetrisch verteilt (**Abb. 2**). Ein Großteil der Bevölkerung weist einen niedrigen Lp(a)-Spiegel mit Werten  $< 75$  nmol/l bzw.  $< 30$  mg/dl auf. Jedoch wurde bei jeder/jedem Dritten eine Serumkonzentration oberhalb dieser als optimal einzustufenden Grenzwerte festgestellt, wobei insbesondere bei Menschen der hispanischen Ethnie und Menschen dunkler Hautfarbe durchschnittlich höhere Lp(a)-Konzentrationen gemessen wurden. 20 % der Bevölkerung haben Lp(a)-Werte  $> 50$  mg/dl [5].

Ab Lp(a)-Konzentrationen von 125 nmol/l bzw. 50 mg/dl steigt das kardiovaskuläre Risiko an (**Tab. 1**). Dabei gilt, je höher die Lp(a)-Konzentration ist, umso mehr nimmt auch das kardiovaskuläre Risiko zu, u. a. für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse [8, 9].

#### Wann und bei wem soll Lipoprotein(a) bestimmt werden

Über die physiologische Funktion und den Metabolismus des Lp(a) ist aktuell wenig bekannt. Fest steht jedoch, dass die Serumkonzentration des Lp(a) genetisch determiniert ist und einem autosomal-dominanten Erbgang folgt, während Geschlecht, Alter und Ernährung keinen relevanten Einfluss haben. Durch die etablierten Algorithmen zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos einer Person (z. B. Framingham, SCORE2) wird das Lp(a)-assoziierte Risiko bisher nicht

erfasst. Daher empfehlen die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) von 2019, Lp(a) bei jedem einmal im Leben zu bestimmen, um Risikopersonen identifizieren zu können. Insbesondere Patienten mit frühzeitigen kardiovaskulären Ereignissen und deren Familienangehörigen 1. Grades wird ein Screening auf Lp(a)-Erhöhung empfohlen [2, 10, 11].

#### Merke

**Lp(a)-Bestimmung einmal im Leben eines jeden Menschen, insbesondere bei:**

- Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen
- Patienten mit Atherosklerose-bedingten Erkrankungen unklarer Genese bzw. Progress trotz gut eingestellter LDL-C-Werte
- Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (HeFH)
- Familienangehörigen 1. Grades von Patienten mit Lp(a)-Erhöhung (Indexpatient)

#### Welche Therapie ist für Personen mit erhöhtem Lipoprotein(a) indiziert?

Da es aktuell keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Senkung des Lp(a) gibt, wird eine Minimierung aller anderen kardiovaskulären Risikofaktoren angestrebt [10]. Dies beinhaltet Nikotinstopp und regelmäßige körperliche Bewegung. Neben der Therapie von Hypertonus und Diabetes steht eine konsequente Absenkung der LDL-C-Serumkonzentration zur Reduktion des Lipid-bezogenen Risikos im Vordergrund. Das Ziel dieser Maßnahmen ist die Senkung des globalen vaskulären Risikos, Lp(a) wird hierdurch nicht wesentlich beeinflusst und muss entsprechend auch nicht kontrolliert werden [10].

Bisher zugelassene orale Pharmaka zur Senkung der LDL-C-Spiegel zeigten wenig Wirkung auf die Lp(a)-Serumkonzentrationen. PCSK9-Antikörper können Lp(a)-Spiegel um 20–30 % senken (**Abb. 3**) [12, 13]. Zur Lp(a)-Senkung steht aktuell weiterhin nur die Lipoprotein-Apherese zur Verfügung. Nach Durchführung des extrakorporalen Verfahrens kommt es allerdings umgehend zu einem Wiederanstieg der Lp(a)-Werte. Bei wöchentlicher Apherese kann daher im Mittel über die Zeit nur eine Senkung des Spiegels um 30–35 % erreicht werden [14]. Randomisierte Studien zur Wirksamkeit der Lipoprotein-Apherese auf klinische Endpunkte fehlen. Als Voraussetzung für die Erstattung muss die Zustimmung der regionalen Apherese-Kommission vorliegen. Diese basiert auf dem Nachweis einer progredienten arteriellen Gefäßerkrankung unter optimaler Risikoeinstellung einschließlich LDL-C-Senkung [15].

### Wie ist der aktuelle Stand zu neuen Therapien

In der klinischen Entwicklung befinden sich aktuell Substanzklassen, welche auf mRNA-Ebene in den Leberzellen angreifen und die Lp(a)-Produktion verhindern [16]. Zu den weit fortgeschrittenen Entwicklungen zählen die Antisense-Oligonukleotide (ASO), welche als komplementäre einzelsträngige Moleküle die mRNA des apoA binden und somit deren Abbau induzieren. Das ASO Pelacarsen, welches subkutan appliziert wird und bei wöchentlicher Injektion von 20 mg den Lp(a)-Spiegel um im Mittel 80 % senkt, wird in der großen Endpunktstudie HORIZON klinisch getestet [17]. Ähnlich wie ASO wirken auch die Small-interfering mRNA (siRNA), doppelsträngige Moleküle, die in einem intrazellulären Komplex komplementär die Lp(a)-Ziel-mRNA binden, wodurch letztere abgebaut wird. Die Lp(a)-siRNA Olpasiran senkt Lp(a) um 90 % und wird in dem randomisierten Studienprogramm OCEAN(a) geprüft [7, 17, 18]. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit der beiden Wirkstoffe auf Placebo-Niveau.

Die beiden internationalen Studien HORIZON und OCEAN(a) randomisieren Patienten mit hohem Lp(a), manifester Atherosklerose und sehr hohem Risiko, z. B. Patienten nach einem Myokardinfarkt. Es sind einige Jahre Studienlaufzeit erforderlich, um belastbare Informationen zu Sicherheit und Wirksamkeit zu erhalten. Bei positiven Studienergebnissen wird eine Zulassung auf den Einschlusskriterien der Studien beruhen, d. h. die Substanzen werden vermutlich primär für Patienten mit sehr hohem Risiko erstattet werden. Für Patienten mit

### FALLBEISPIEL

#### Isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung – was tun?

Eine 25 Jahre alte Frau hat ein stark erhöhtes Lp(a) (240 nm/l) – soll sie ein Statin einnehmen?

Diese schwierige Frage stellt sich in der Lipid-Ambulanz zunehmend häufiger, ist nicht eindeutig durch Studien-evidenz zu beantworten und erfordert ein ausführliches Beratungsgespräch. Wichtig ist eine sorgfältige Familien-anamnese. Bei prämaternen kardiovaskulären Ereignissen in der Familie, insbesondere assoziiert mit hohem Lp(a), ist eine LDL-C-Senkung indiziert. Ebenso bei Vorliegen von weiteren vaskulären Risikofaktoren, insbesondere natürlich erhöhtem LDL-C. Bei Personen im mittleren Lebens-alter sollte nach frühen vaskulären Veränderungen (Sonografie der A. carotis und A. femoralis, Kalzium-Score) als Argument für eine Statintherapie geschaut werden. Im Niedrigrisikobereich, d. h. isolierte Lp(a)-Erhöhung ohne weitere Risikofaktoren, ist der Patientenwunsch von besonderer Bedeutung. Vor dem Hintergrund der exponentiellen Zunahme der klinischen Daten zu Lp(a) ist in diesem Fall auch die Verabredung zu einem erneuten Gespräch in 2–3 Jahren ein möglicher Weg. Sollte sich die junge Frau für ein Statin entscheiden, ist über die Notwendigkeit einer Antikonception und Pausieren des Statins bei Kinderwunsch hinzuweisen – nicht aufgrund von Sicherheitsproblemen, sondern aufgrund der fehlenden Zulassung von Statinen während einer Schwangerschaft.

hohem Lp(a) ohne Herzinfarkt oder Risikoäquivalenten werden daher noch für längere Zeit keine Lp(a)-Medikamente außerhalb von Studien zur Verfügung stehen.

Die potente und selektive Senkung mit den neuen Substanzen wird wichtige Informationen zur Beurteilung von Lp(a) als Risikofaktor geben, u. a. im Hinblick auf Lp(a)-Zielwerte und dem Ausmaß der notwendigen Lp(a)-Senkung. Daher werden in den nächsten Jahren eine Reihe der offenen Fragen zu Lp(a) beantwortet werden können.

## KERNAUSSAGEN

- Lipoprotein(a) ist ein hepatisch synthetisiertes Lipoprotein, das in seiner Struktur dem LDL ähnelt. Die Lp(a)-Plasmakonzentration ist genetisch vorbestimmt und können durch Lebensstiländerungen kaum beeinflusst werden.
- Lipoprotein(a) ist ein wichtiger Risikofaktor für Gefäßkrankheiten und Aortenstenose, der proatherogen und proinflammatorisch wirkt.
- Die Bestimmung der Lp(a)-Plasmakonzentration sollte einmalig im Leben bei allen Menschen durchgeführt werden, insbesondere bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.
- Aktuell verfügbare Lipid-senkende Medikamente zeigen wenig Effekt auf die Lp(a)-Serumkonzentration. Neue Substanzklassen, die RNA-Hemmer, zeigen eine 80–90 %ige Reduktion von Lp(a) und werden in laufenden klinischen Studien geprüft.
- Die aktuelle Therapie von Patienten mit hohem Lp(a) ist eine optimale Behandlung aller kardiovaskulären Risikofaktoren und eine Senkung des LDL-Cholesterins.

Auch erschienen in: *Dtsch Med Wochenschr* 2023; 148(10): 627-635, DOI: 10.1055/a-1516-2731

### Interessenskonflikt

Prof. König hat Honorare von AstraZeneca, Novartis, Pfizer, The Medicines Company, DalCor Pharmaceuticals, Kowa, Corvidia Therapeutics, OMEICOS, Daichi Sankyo, Novo Nordisk, Esperion, Genentech, BristolMyers Squibb, Berlin-Chemie, Sanofi, Amgen und nicht-finanzielle Unterstützung von Singulex, Dr. Beckmann Pharma, Abbott, Roche Diagnostics außerhalb des vorliegenden Beitrags erhalten.

Prof. Laufs hat Honorare von Amgen, Daiichi, Novartis und Sanofi erhalten.

### Autorin und Autoren

#### Annika Reuser

ist Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig.

#### Prof. Dr. Wolfgang König

ist Oberarzt am Deutschen Herzzentrum in München.

#### Prof. Dr. Ulrich Laufs

ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs  
Klinik und Poliklinik für Kardiologie  
Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstr. 20  
04103 Leipzig  
Deutschland

[Ulrich.Laufs@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Ulrich.Laufs@medizin.uni-leipzig.de)

### Literatur

1. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 692–711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042
2. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022; ehac361. doi:10.1093/eurheartj/ehac361
3. Langhammer R, Laufs U. Lipoprotein(a): Behandlung eines unterschätzten kardiovaskulären Risikomarkers. *Aktuelle Kardiologie* 2020; 9: 370–375. doi:10.1055/a-1164-6087
4. Lackner C, Boerwinkle E, Leffert CC et al. Molecular basis of apoE lipoprotein (a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Invest* 1991; 87: 2153–2161. doi:10.1172/JCI115248
5. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res* 2021; 62: 100053. doi:10.1016/j.jlir.2021.100053
6. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM et al. Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258: 4582–4589. doi:10.1016/S0021-9258(18)32663-2
7. Wienbergen H, Rühle S, Osteresch R et al. Lipoprotein (a): Aus kardiologischer Sicht zu wenig beachtet? *Dtsch Arztebl* 2021; 118: 16. doi:10.3238/PersKardio.2021.04.16.05
8. Cegla J, Neely RDG, France M et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis* 2019; 291: 62–70. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011
9. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018; 392: 1311–1320. doi:10.1016/S0140-6736(18)31652-0
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853. doi:10.1093/eurheartj/ehq386
12. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278–1288. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.006
13. Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis* 2019; 288: 194–202. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.896
14. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1576–1589. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.051
15. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Standard der therapeutischen Apherese. Im Internet (Stand: 19.09.2022): <https://dgfn.eu/apherese-standard.html>
16. Katzmann JL, Packard CJ, Chapman MJ et al. Targeting RNA With Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 563–579. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.070
17. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 244–255. doi:10.1056/NEJMoa1905239
18. O'Donoghue MLG, López JA, Knusel B et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J* 2022; 251: 61–69. doi:10.1016/j.ahj.2022.05.004

# Lang bekannt und meist ungenutzt: Lebensstilmaßnahmen zur Unterstützung der lipidsenkenden Therapie

Stefan Lorkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Ernährungswissenschaften, Friedrich-Schiller-Universität Jena



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Dyslipidämien sind in den westlichen Industrieländern weit verbreitete Stoffwechselstörungen. Lebensstilmaßnahmen wie die Steigerung der körperlichen Aktivität und die Verbesserung der Ernährung waren jahrelang die einzige Maßnahme zu ihrer Behandlung. Wegen ihrer gesundheitsfördernden Wirkung sehen die Leitlinien zur Behandlung von Dyslipidämien Lebensstilmaßnahmen als Grundlage jeder medikamentösen Therapie an. In diesem Beitrag werden die Prinzipien der Ernährungstherapie von Dyslipidämien beschrieben.

## Hintergrund

Dyslipidämien sind häufige Stoffwechselstörungen. Lebensstilmaßnahmen waren viele Jahre die einzige Maßnahme zu ihrer Behandlung. Aufgrund ihres gesundheitsfördernden Potenzials erachten Leitlinien zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen die Lebensstilmaßnahmen als Fundament einer jeden medikamentösen Therapie [1]. Wegen der zahlreichen effizienten Optionen für eine intensive lipidsenkende Medikation werden Lebensstilmaßnahmen zwar von behandelnden Ärzt\*innen empfohlen, jedoch wird ihre Umsetzung aufgrund des großen zeitlichen Aufwands meist nicht intensiv verfolgt; auch werden zu selten Ernährungstherapeuten als Fachkräfte hinzugezogen.

### Zusatzinfo 1: Epidemiologie

- Laboruntersuchungen ergeben eine Prävalenz der Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin: 115 mg/dl [ $> 3,0$  mmol/l]) bzw. der gemischten Dyslipidämie in Deutschland von 54,3–76,4 % [2].
- Basierend auf Labormessungen beträgt die Prävalenz der Hypertriglyzeridämie (Nüchterntriglyzeride:  $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) in Deutschland 18 % [3].
- Mit dem Alter steigen LDL-Cholesterin und Triglyzeride an; auch die Prävalenz der Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie nimmt zu [4].
- Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie sind kardiovaskuläre Risikofaktoren und oftmals gut durch Lebensstilmaßnahmen beeinflussbar [5, 6].

## Merke

Maßnahmen zur Verbesserung des Lebensstils bilden die Basis der medikamentösen Therapie.

Unter anderem lieferten Interventionsstudien mit der „Rice Fruit Diet“ die ersten Belege, wie sich eine Ernährungsumstellung auf die Blutlipide auswirken kann. Der deutsche Arzt Dr. Walter Kempner hat die Reisdiet vor mehr als 80 Jahren zur Behandlung von Patient\*innen mit Nierenerkrankung und hypertensiver Gefäßerkrankung konzipiert [7]. Die Diät besteht im Wesentlichen aus Reis und Obst, um die Zufuhr von Salz, Protein und Fett zu minimieren, wobei alle essenziellen Aminosäuren und essenziellen Fettsäuren in ausreichender Menge zugeführt werden. Diese strenge und eintönige Kostform führte bei hypercholesterinämischen Patient\*innen neben einer Absenkung des Blutdrucks und der Normalisierung des Körpergewichts auch zu einer Reduktion des Gesamtcholesterins (**Tab. 1**). Die von Walter Kempner publizierten Studien zeigen, dass eine diätetische Absenkung des Gesamt- bzw. des LDL-Cholesterins umso größer ausfällt, je ausgeprägter die Hypercholesterinämie ist (**Tab. 1** und [8]). Zahlreiche Studien belegen, dass Lebensstiländerungen effektiv zu einer Verbesserung der Blutlipide beitragen; sie haben auch herausgearbeitet, welchen Einfluss und welche Effektgrößen einzelne Lebensstilmaßnahmen haben.

## Merke

Ernährungsumstellungen sind eine effektive Maßnahme zur Verbesserung von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden.

## Ernährungsempfehlungen

Die aktuellen Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Dyslipidämien sind bspw. im Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis (LEKuP) zusammengefasst [9]. Die im LEKuP

**Tab. 1** Beispiele für Effekte der Reisdiet nach Walter Kempner (Tab. basiert auf Daten aus [8]).

| Ausgangs-konzentration<br>Gesamtcholesterin (mg/dl [mmol/l]) | Gesamtcholesterin (mg/dl [mmol/l]) |             |                       | Durchschnittliche<br>Interventionsdauer (d) |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------|-----------------------|---------------------------------------------|
| Kategorie                                                    | Studienbeginn                      | Studienende | Änderung              |                                             |
| < 220 (< 5,7)<br>n = 148                                     | 186 (4,8)                          | 171 (4,4)   | 15 (0,4)<br>(–8,1 %)  | 120                                         |
| ≥ 220 (≥ 5,7)<br>n = 363                                     | 279 (7,2)                          | 205 (5,3)   | 74 (1,9)<br>(–26,5 %) | 102                                         |

#### Zusatzinfo 2:

##### Wesentliche Aspekte der modifizierten Vollkost bei Hypercholesterinämie [9]

- Energiezufuhr: bedarfsgerecht, ggf. Gewichtsnormalisierung
- Proteinzufuhr: entsprechend allg. Empfehlungen (0,8 g/kg Körpergewicht, ggf. erhöhte Zufuhr bei Älteren beachten)
- Fettzufuhr: entsprechend allg. Empfehlungen (30–35 En%)
- gesättigte Fettsäuren: Reduktion auf < 7 En%
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren: Erhöhung auf allg. Empfehlungen, aber ≤ 10 En% (ausgewogener Anteil Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren)
- einfach ungesättigte Fettsäuren: machen verbleibenden Fettanteil aus
- Transfettsäuren: entsprechend allg. Empfehlungen (< 1 En%)
- Kohlenhydrate: entsprechend allg. Empfehlungen (> 50 En%)
- Nahrungscholesterin: Reduktion auf < 300 mg/d
- Ballaststoffe: entsprechend allg. Empfehlungen oder etwas höher (30–40 g/d), Erhöhung löslicher Ballaststoffe (Pektine, β-Glucane) sinnvoll
- Alkohol: entsprechend allg. Empfehlungen (Verzicht sinnvoll)

vorgestellten Ernährungsempfehlungen sind ein Konsens mehrerer Fachgesellschaften, der basierend auf einer systematischen Evaluierung der Literatur erarbeitet wurde.

Basis der Ernährungstherapie bei Dyslipidämien ist eine modifizierte Vollkost [9], durch die die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr umgesetzt werden [10]. Sie kann als vollwertige Ernährung basierend auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, als vegetarische Kost oder als mediterrane Kost umgesetzt werden. Die Vollkost wird an individuelle Bedürfnisse des Patienten (Unverträglichkeiten, gastrointestinale Erkrankungen, besondere Anforderungen älterer oder geriatrischer Personen, erhöhter Nährstoffbedarf bei Schwangeren und Stillenden oder auch interkulturelle Bedürfnisse) sowie an die Anforderungen des Krankheitsbilds angepasst. Die diätetischen Maßnahmen für Dyslipidämien sind in den Boxen Zusatzinfo 2 und 3 skizziert.

#### Adaption an weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Viele Patient\*innen haben keine isolierte Hypercholesterinämie oder -triglyzeridämie. Bei gemischten Dyslipidämien werden die Anpassungen der Vollkost kombiniert. Die Anwesenheit weiterer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie,

Übergewicht/Adipositas, Diabetes mellitus) macht weitere Anpassungen der Vollkostform an das kardiometabolische Risikoprofil der Patient\*innen notwendig (bspw. reduzierter Verzehr von Kochsalz bzw. teilweiser Kochsalzersatz durch Kaliumchlorid bei arterieller Hypertonie).

Nachfolgend werden die Hintergründe für ausgesuchte diätetische Maßnahmen bei Dyslipidämien dargestellt.

#### Gewichtsnormierung

Da die endogene Cholesterinsynthese energieaufwendig ist, wird sie strikt reguliert: Eine negative Energiebilanz hemmt die Cholesterinsynthese. Dies führt vermutlich über eine vermehrte Expression des LDL-Rezeptors aufgrund der sinkenden zellulären Cholesterinkonzentration zur verstärkten Aufnahme von LDL-Partikeln.

Eine Reduktion des Körpergewichts senkt folglich das LDL-Cholesterin, allerdings ist der Effekt relativ gering [1]. Bei adipösen Menschen wird pro 10 kg Gewichtsverlust eine Abnahme von etwa 8 mg/dl (0,2 mmol/l) beobachtet [1, 11, 12]. Da eine Gewichtsreduktion die Insulinempfindlichkeit verbessert, sinken die Triglyzeride. Gleichzeitig erhöht eine Gewichtsreduktion das HDL-Cholesterin für jedes Kilogramm weniger Körpergewicht um 0,4 mg/dl (0,01 mmol/l), wenn sich die Gewichtsreduktion stabilisiert hat. Im Rahmen einer Gewichtsreduktion können diese Effekte temporär bis zur Stabilisierung des Körpergewichts etwas deutlicher ausfallen.

Bei Übergewichtigen verbessert eine Gewichtsreduktion die Dyslipidämie sowie andere kardiovaskuläre Risikofaktoren [1], allerdings ist der Nutzen einer Gewichtsabnahme zur Reduktion der Sterblichkeit und kardiovaskulärer Ereignisse nicht eindeutig belegt [1, 13]. Eine Gewichtsreduktion sollte durch eine Kombination aus Ernährungsumstellung und mehr Bewegung erreicht werden, da so körperliche Leistungsfähigkeit und auch Lebensqualität verbessert werden und der Rückgang von Muskel- und Knochenmasse, insbesondere bei älteren Menschen, vermindert wird [1, 14].

#### Nahrungscholesterin und Eier

Die Leitlinien sehen eine Begrenzung des Nahrungscholesterins auf < 300 mg/d vor [1]. Die Auswirkungen des Nahrungscholesterins auf die Cholesterinwerte sind individuell verschieden; im Mittel erhöht sich das Gesamtcholesterin um etwa 5,1 mg/dl (0,13 mmol/l) pro 200 mg zugeführtem Cholesterin [15].

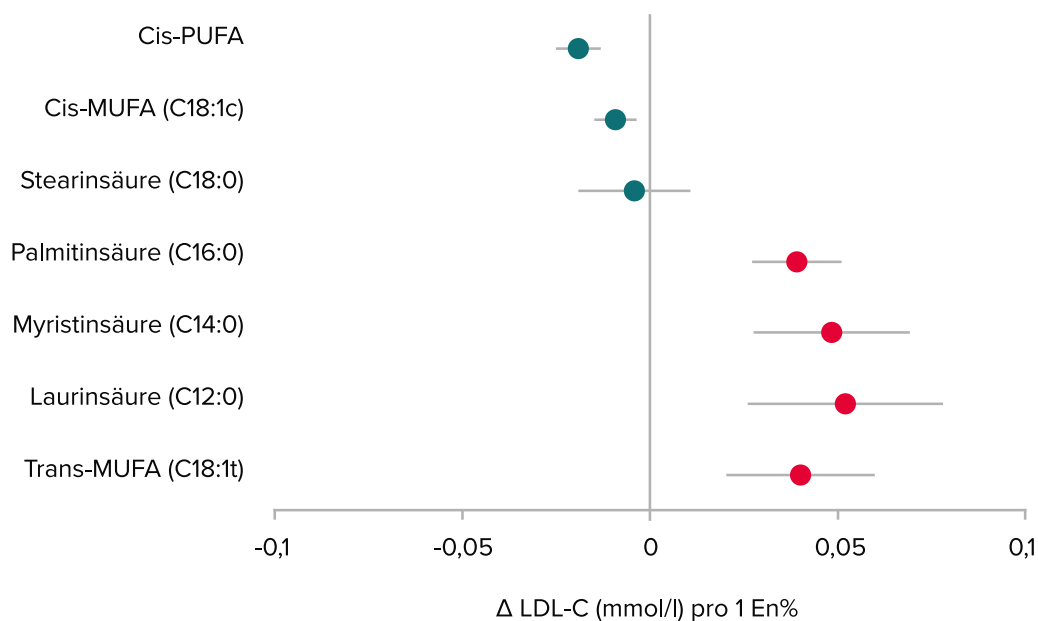


**Abb. 1** Einfluss ausgesuchter Fettsäuren auf das LDL-Cholesterin (Abb. basiert auf Daten aus [22]).

### Zusatzinfo 3:

#### Wesentliche Aspekte der modifizierten Vollkost bei Hypertriglyzeridämie [9]

- Energiezufuhr: bedarfsgerecht, ggf. Gewichtsnormalisierung
- Proteinzufuhr: entsprechend allg. Empfehlungen (0,8 g/kg Körpergewicht, ggf. erhöhte Zufuhr bei Älteren)
- Fettzufuhr: entsprechend allg. Empfehlungen (30–35 En%)
- gesättigte Fettsäuren: entsprechend allg. Empfehlungen (< 10 En%)
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren: Erhöhung auf allg. Empfehlungen, aber ≤ 10 En% (ausgewogener Anteil Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren)
- einfach ungesättigte Fettsäuren: machen verbleibenden Fettanteil aus
- Transfettsäuren: entsprechend allg. Empfehlungen (< 1 En%)
- Kohlenhydrate: verminderte Zufuhr auf < 50 En%, Reduktion der Zufuhr von Mono- und Disacchariden sowie raffinierter Stärke
- Nahrungscholesterin: Reduktion auf < 300 mg/d
- Ballaststoffe: entsprechend allg. Empfehlungen oder etwas höher (30–40 g/d), Erhöhung löslicher Ballaststoffe (Pektine, β-Glucane) sinnvoll
- Alkohol: möglichst konsequenter Verzicht

### Merke

**Nahrungscholesterin erhöht dosisabhängig das LDL-Cholesterin und vermutlich auch Letalität und kardiovaskuläre Sterblichkeit.**

Trotz des belegten Einflusses des Nahrungscholesterins auf das LDL-Cholesterin fanden etliche Metaanalysen keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Cholesterin bzw. dem Verzehr cholesterinreicher Lebensmittel wie Eiern auf kardiovaskuläre Endpunkte (bspw. [16]). Basierend darauf wurde ein „Freispruch“ für den Verzehr von Eiern kolportiert. Mehrere aktuelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass eine Beschränkung der Cholesterinzufuhr mit der Nahrung sinnvoll

ist. So waren zum Beispiel Nahrungscholesterin und Eierverzehr in US-amerikanischen Kohortenstudien mit 29 615 Männern und Frauen dosisabhängig mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 1,17 [95 %-KI 1,09–1,26]) und Gesamtsterblichkeit (HR 1,18 [95 %-KI 1,10–1,26]) assoziiert [17]. In der in Italien durchgeführten Molisani-Study mit 20 562 gesunden Erwachsenen wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Eierverzehr und Gesamtletalität, kardiovaskulären Erkrankungen und Krebssterblichkeit beobachtet [18]. Bereits der Verzehr von 2–4 Eiern pro Woche war mit erhöhter Gesamtletalität (HR 1,22 [95 %-KI 1,01–1,46]) und kardiovaskulärer Sterblichkeit (HR 1,43 [95 %-KI 1,03–1,97]) assoziiert. Der Verzehr von mehr als 4 Eiern pro Woche war mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit (HR 1,50 [95 %-KI 1,13–1,99]), kardiovaskulären Letalität (HR 1,75 [95 %-KI 1,07–2,87]) und Krebsletalität (HR 1,52 [95 %-KI 0,99–2,33]) assoziiert. Interessanterweise wurde für Erwachsene mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (bspw. Hypertension und Hyperlipidämie) bereits eine Sterblichkeit beobachtet, wenn sie durchschnittlich 1 Ei pro Woche verzehrten. Eine Studie an 521 120 erwachsenen US-Amerikanern ergab eine dosisabhängige, positive Korrelation von Nahrungscholesterin und Eierverzehr mit Gesamtletalität, kardiovaskulärer Sterblichkeit und Krebsletalität [19]. Andere Studien fanden aber wiederum keine Assoziationen (bspw. [20, 21]).

Die Effekte des Nahrungscholesterins auf das LDL-Cholesterin scheinen genetisch bedingt bei High-Absorbern bzw. High-Respondern größer auszufallen als bei Low-Absorbern bzw. Non-Respondern; die Prävalenz letzterer ist nicht bekannt und nur durch aufwendige Analytik zu ermitteln.

Aktuell können keine konkreten Verzehrsmengen für Cholesterin oder Eier abgeleitet werden. Insgesamt spricht die aktuelle Studienlage aber dafür, den Verzehr von Eiern und anderen cholesterinreichen Lebensmittel konservativ zu bewerten und einen moderaten Verzehr zu empfehlen, um Gesundheitsrisiken auszuschließen. Insbesondere sollten

Patient\*innen mit Hypercholesterinämie Eier und andere cholesterinreiche Lebensmittel nur gelegentlich verzehren. Dennoch können Eier den Speiseplan sinnvoll ergänzen und Bestandteil einer vollwertigen Ernährung sein.

#### Merke

**Eier enthalten wichtige Nährstoffe (hochwertiges Protein, Vitamine und Mineralstoffe), aber auch Fett und Cholesterin. Eier können Teil einer ausgewogenen Ernährung sein, sollten aber bewusst und – insbesondere bei Hypercholesterinämie – nicht täglich verzehrt werden.**

#### Gesättigte Fettsäuren

Aktuelle Empfehlungen sehen eine auf < 10 En% begrenzte Zufuhr von gesättigten Fettsäuren vor [5]. Grund ist die klare Datenlage zum Einfluss der gesättigten Fettsäuren auf das LDL-Cholesterin. Mit einer vermehrten Zufuhr von Laurinsäure (C12:0), Myristinsäure (C14:0) und Palmitinsäure (C16:0) steigt das LDL-Cholesterin dosisabhängig an (**Abb. 1**) [22]. Da LDL-Cholesterin ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist, sehen die europäischen Leitlinien eine Begrenzung der Zufuhr gesättigter Fettsäuren auf < 7 En% bei Hypercholesterinämie vor [1].

Die Empfehlung zur reduzierten Zufuhr gesättigter Fettsäuren bzw. zum seltenen Verzehr von Lebensmitteln, die reich an gesättigten Fetten sind, werden kontrovers diskutiert, da in einigen Metaanalysen kein Zusammenhang zwischen dem Verzehr gesättigter Fettsäuren und kardiovaskulären Ereignissen beobachtet werden konnte [23, 24]; einige Studien ergaben jedoch positive Assoziationen [25, 26]. Eine Metaanalyse mit Metaregressionsanalyse führt die kontroversen Befunde auf die große Heterogenität der Daten zurück [27]. Die Studie ergab einen wichtigen Aspekt: Die Assoziationen sind dosisabhängig; der Effekt der gesättigten Fettsäuren auf kardiovaskuläre Ereignisse und Letalität fällt umso größer aus, je größer die Verringerung der Zufuhr der gesättigten Fettsäuren und damit die Absenkung des LDL-Cholesterins ist. In der Analyse war eine verminderte Zufuhr gesättigter Fettsäuren mit weniger kardiovaskulären Ereignissen (RR 0,83 [95 %-KI 0,70–0,98]) assoziiert. Assoziationen einer verminderten Zufuhr mit Gesamtlealität (RR 0,96 [95 %-KI 0,90–1,03]) oder kardiovaskulärer Sterblichkeit (RR 0,95 [95 %-KI 0,80–1,12]) waren nicht signifikant. Die aktuelle Metaanalyse von Kim u. Mitarb. ergab eine dosisabhängige, nicht lineare Assoziation zwischen der Zufuhr gesättigter Fettsäuren und Gesamtsterblichkeit, kardiovaskulärer Letalität und Krebsletalität [28]. Die Metaanalyse von Kim u. Mitarb. rechtfertigt nicht nur aktuelle Empfehlungen zur Begrenzung der Zufuhr gesättigter Fettsäuren bei Gesunden auf < 10 En% und bei Patient\*innen mit Hypercholesterinämie auf < 7 En%. Aus der Metaanalyse geht auch hervor, dass die Zufuhr gesättigter Fettsäuren auf mindestens < 10 En% abgesenkt werden muss, bevor dies deutlich Auswirkung auf Gesamtlealität und kardiovaskuläre Sterblichkeit hat.

#### Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Ein vermehrter Verzehr mehrfach ungesättigter Fettsäuren senkt das LDL-Cholesterin [5]. Eine Senkung der Triglyzeride wird nur beobachtet, wenn dies mit einer verminderten Zu-

fuhr an Kohlenhydraten einhergeht, oder langkettige Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischölsupplementen oder als Medikament (Icosapent-Ethyl) hochdosiert eingesetzt werden [1]; mit an Omega-3-Fettsäuren reichem Meeresfisch und an  $\alpha$ -Linolensäure reichen Pflanzenölen ist dies kaum möglich.

Unabhängig von den Blutlipiden sollte auf eine ausgewogene Zufuhr von Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren geachtet werden. Ein zu hoher oder ausschließlicher Verzehr von Pflanzenölen, die lediglich mehrfach ungesättigte Omega-6-Fettsäuren enthalten (bspw. Sonnenblumen- oder Maiskeimöl), führt zu einer unzureichenden Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren. Dies erhöht laut einer Auswertung des Minnesota Coronary Experiments trotz deutlicher Senkung des LDL-Cholesterins das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen [29]: Die Sterblichkeit war umso mehr erhöht, je höher die durch eine erhöhte Zufuhr von Omega-6-Fettsäuren bedingte LDL-Senkung war. Grund hierfür ist möglicherweise das Forcieren stiller chronischer Entzündungen durch die hohe Zufuhr von Omega-6-Fettsäuren und unzureichende Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren. Vergleichbare Ergebnisse ergab die Sidney Diet Heart Study [30]. Der ausgewogene Verzehr von sowohl Omega-3- als auch Omega-6-Fettsäuren (bspw. als Lein-, Raps- und Hanföl) senkt hingegen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Sterblichkeit [31].

Das oftmals empfohlene Verhältnis von 5:1 für die Zufuhr von Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren ist unzureichend durch Studien belegt [1]. Dennoch sollte vor allem eine höhere Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren über entsprechende pflanzliche Öle erreicht werden. Bei angemessener Verwendung von bspw. Rapsöl ist eine ausreichende Zufuhr der essenziellen Linolsäure (Omega-6- Fettsäure) und der  $\alpha$ -Linolensäure (Omega-3-Fettsäure) möglich.

#### Merke

**Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sollten möglichst in einem ausgewogenen Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren verzehrt werden.**

#### Einfach ungesättigte Fettsäuren

Die Zufuhr an einfach ungesättigten Fettsäuren hat wahrscheinlich weder Einfluss auf LDL- und HDL-Cholesterin noch auf die Triglyzeride [5]. Daher führt eine reduzierte Zufuhr von Kohlenhydraten im Austausch mit einer erhöhten Zufuhr einfach ungesättigter Fettsäuren zu einem Absinken der Triglyzeride, ohne dass es zu Veränderungen von LDL- und HDL-Cholesterin kommt. Ebenso hilft eine erhöhte Zufuhr einfach ungesättigter Fettsäuren im Gegenzug einer verminderten Zufuhr langkettiger gesättigter Fettsäuren, das LDL-Cholesterin zu senken. Dementsprechend können an einfach ungesättigten Fettsäuren (Ölsäure) reiche Lebensmittel wie bspw. hochwertiges Olivenöl als Ersatz für Lebensmittel, die reich an langkettigen gesättigten Fettsäuren (bspw. Palmitinsäure) sind (bspw. Butter sowie Kokos- und Palmfett) genutzt werden, um das LDL-Cholesterin zu senken.

### Transfettsäuren

Transfettsäuren erhöhen im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren das LDL-Cholesterin (s. **Abb. 1**) und die Triglyzeride und senken das HDL-Cholesterin [5]. Konsequenterweise soll möglichst auf den Verzehr von Lebensmitteln mit industriell erzeugten Transfettsäuren (gehärteten Fetten) verzichtet werden. Natürlich vorkommende Transfettsäuren sind in den entsprechenden Lebensmitteln normalerweise sehr gering enthalten und haben keine nennenswerte Bedeutung für die Entstehung von Erkrankungen.

### Ballaststoffe

Erst vor Kurzem wurde der Richtwert für die Ballaststoffzufuhr von mind. 30 g/d bestätigt. Diese Einschätzung beruht auf aktuellen Metaanalysen [10]. Eine erhöhte Ballaststoffzufuhr aus Supplementen und Lebensmitteln (bspw. Hafer und Gerste) senkt das LDL-Cholesterin (mittlere Differenz: 0,14 mmol/l [95 %-KI -0,22 bis -0,06]) deutlich und das HDL-Cholesterin (mittlere Differenz: -0,03 mmol/l [95 %-KI -0,06-0,01]) leicht [32]; die Triglyzeride (mittlere Differenz: 0,00 mmol/l [95 %-KI 0,04-0,05]) werden durch Ballaststoffe nicht verändert. Die günstigen Effekte einer Ballaststoffzufuhr sind wesentlich auf die löslichen Ballaststoffe zurückzuführen [6]. Eine für den cholesterinsenkenden Effekt verantwortliche Komponente ist  $\beta$ -Glucan aus Hafer oder Gerste [33-35].

Wesentlich für die Empfehlung einer hohen Ballaststoffzufuhr ist auch die Assoziation mit verminderter Letalität und Krankheitsinzidenz. Die Studie von Reynolds u. Mitarb. ergab eine 15-30 %ige Reduktion von Gesamtsterblichkeit und kardiovaskulärer Letalität sowie der Inzidenz koronarer Herzkrankheiten, der Schlaganfallinzidenz und -letalität, eines Diabetes mellitus Typ 2 und von Dickdarmkrebs zwischen höchstem und niedrigstem Ballaststoffverzehr [36]. Die größte Risikoreduktion wurde für viele Endpunkte für eine Ballaststoffzufuhr von 25-29 g/d beobachtet. Weiterführende Analysen legen nahe, dass eine über aktuelle Empfehlungen hinausgehende Ballaststoffzufuhr noch größere gesundheitsfördernde Wirkungen haben könnte. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für den Verzehr von Vollkornprodukten.

### Raffinierte Stärke und Zucker

Veränderungen in der Zufuhr der Kohlenhydrate, bspw. in Form von raffinierter Stärke, wirken sich unterschiedlich auf die Blutlipide aus [6]. Im Rahmen einer isoenergetischen Ernährungsumstellung geht eine erhöhte Kohlenhydratzufuhr mit einer entsprechenden Verminderung der Fettzufuhr einher. Die erhöhte Zufuhr von Kohlenhydraten bewirkt einen Anstieg der Triglyzeride; dieser bleibt bei unverändert kohlenhydratreicher Ernährung oftmals über Monate bestehen, kann aber auch nach einiger Zeit nachlassen. Die Auswirkungen der verminderten Fettzufuhr auf die Blutlipide ist abhängig von der Art der weniger zugeführten Fettsäuren. Da gesättigte Fettsäuren das LDL-Cholesterin anheben, führt die erhöhte Zufuhr von Kohlenhydraten bei gleichzeitig reduzierter Zufuhr gesättigter Fettsäuren zu einem Absinken des LDL-Cholesterins. Im Gegensatz dazu senken mehrfach ungesättigte Fettsäuren das LDL-Cholesterin. Eine Verminderung der Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren durch eine Erhöhung der Kohlenhydratzufuhr kann daher zu

einem Anstieg des LDL-Cholesterins führen. Der Austausch einfach ungesättigter Fettsäuren durch Kohlenhydrate hat hingegen keinen Einfluss auf das LDL-Cholesterin, da die Zufuhr der einfach ungesättigten Fettsäuren das LDL-Cholesterin nicht beeinflusst. Fettsäuren erhöhen jedoch alle das HDL-Cholesterin, wenn sie im Austausch für Kohlenhydrate verzehrt werden.

Wie im Fall von raffinierter Stärke führt auch der übermäßige Verzehr von Lebensmitteln mit zugesetztem Zucker bzw. der Konsum zuckergesüßter Getränke zu einer Erhöhung der Triglyzeride; gleichzeitig ist dies mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Letalität assoziiert [37, 38]. Daher wird eine Begrenzung der Aufnahme von zugesetztem Zucker auf  $\leq 10$  En% (zusätzlich zu der Menge, die in Lebensmitteln wie bspw. Obst und Milchprodukten natürlich vorkommt) empfohlen [1]. Für Menschen mit Hypertriglyzeridämie, metabolischem Syndrom, Übergewicht oder Diabetes mellitus gelten noch restriktivere Empfehlung zur Zuckerzufuhr. Generell sollten zuckergesüßte Erfrischungsgetränke nur in Maßen und von Betroffenen mit den genannten Stoffwechselerkrankungen möglichst gar nicht konsumiert werden.

Ein übermäßiger Verzehr von Lebensmitteln mit zugesetzter Fruktose (bspw. Fruktose-Glukose-Sirup) kann eine Hypertriglyzeridämie und ein metabolisches Syndrom verursachen und erhöht möglicherweise auch das kardiovaskuläre Risiko [39], insbesondere bei Patient\*innen mit Hypertriglyzeridämie und abdominalen Übergewicht [1]. Ein regelmäßiger Konsum von Fruktose in Höhe von 15-20 En% erhöht die Triglyzeride um bis zu 30-40 %. In Lebensmitteln zugesetzte Saccharose ist eine wesentliche Quelle für Fruktose. Obst enthält ebenfalls Fruktose, aber die Gehalte sind deutlich niedriger als in mit Fruktose gesüßten Lebensmitteln, und im Rahmen einer ausgewogenen, bedarfsgerechten Ernährung hat der Verzehr von Obst keine negativen Effekte auf den Lipidstoffwechsel und ist mit einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert.

### Nährstoffrelation

Die Relation der Makronährstoffe Fett, Kohlenhydrate und Protein in der Ernährung beeinflusst über die Wirkung der verschiedenen Fettsäuren und Kohlenhydrate auch die Blutlipide. So führt wie oben ausgeführt eine Erhöhung des Kohlenhydratanteils zu einem Anstieg der Triglyzeride, und ein Anstieg des Fettanteils erhöht das LDL-Cholesterin, wenn mehr gesättigte Fettsäuren verzehrt werden [5, 6], kann dieses jedoch absenken, wenn mehr mehrfach ungesättigte Fettsäuren konsumiert werden. Dementsprechend sollte im Rahmen einer Ernährungsumstellung weniger auf die Nährstoffrelation, sondern mehr auf eine Verbesserung der Qualität der verzehrten Fette und Kohlenhydrate abgezielt werden [1, 10]. Folgende Eckpunkte sollten berücksichtigt werden:

- Eine Fettzufuhr von > 35 bis 40 EN% geht oftmals mit einer erhöhten Zufuhr gesättigter Fette und Energie einher.
- Eine stark verminderte Zufuhr von Fetten und Ölen kann zu einer unzureichenden Zufuhr von fettlöslichen Vitaminen und essenziellen Fettsäuren führen.

### Praxistipp 1

Ein wesentliches Prinzip einer Ernährungsumstellung ist, anstelle ernährungsphysiologisch ungünstiger (= energiereicher und mikronährstoffarmer) Lebensmittel häufiger und mehr Lebensmittel mit ernährungsphysiologisch günstiger Zusammensetzung (energiereich und mikronährstoffreich) zu verzehren; nachfolgend einige einfache Beispiele (eine detaillierte Zusammenstellung für Patient\*innen findet sich in [46]):

- Fisch statt Fleisch und Wurst
  - unverarbeitete Nüsse und Samen statt Süßigkeiten oder Knabberereien
  - Obst und Rohkost statt Süßigkeiten und Knabberereien
  - Gemüse und Blattsalate ohne üppige Soßen oder Dressings statt frittierten, stärkereicher Kartoffelprodukte
  - Vollkornprodukte statt Weißmehlprodukte
  - ungesüßte Milchprodukte statt gesüßter Fertigprodukte
  - frisches Obst, Nüsse/Samen und Getreideflocken statt Fertigmüsli
  - selbstzubereitete Mahlzeiten statt hochverarbeiteter Lebensmittel (Fertiggerichte/Fastfood)
  - Lebensmittel reich an ungesättigten Fettsäuren (nicht tropische Pflanzenöle) anstelle von an gesättigten Fettsäuren reichen Fetten
  - an Omega-3-Fettsäuren reiche Pflanzenöle (Lein-, Raps- oder Hanföl) anstelle von Omega-6-Fettsäurenreichen Pflanzenölen (Maiskeim- oder Sonnenblumenöl)
- Getreide sollte wesentlich zur Ballaststoffzufuhr beitragen, und es sollten vor allem Vollkornprodukte konsumiert werden.
  - Die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und Transfettsäuren sollte sich nicht erhöhen.
  - Zusätzlich verzehrtes Protein stammt überwiegend aus pflanzlichen Quellen.
  - Kohlenhydrate werden möglichst in Form ballaststoffreicher Lebensmittel (Gemüse, Obst und Vollkorn) konsumiert.

Aktuelle Beobachtungsstudien unterstützen jedoch weitgehend die bisherigen Empfehlungen zur Nährstoffrelation und bestätigen gleichzeitig, dass Abweichungen möglich sind, wenn die genannten Rahmenbedingungen eingehalten werden [40–42].

### Hochverarbeitete Lebensmittel

Der uneingeschränkte Verzehr von hochverarbeiteten Lebensmitteln führte in einer Interventionsstudie zu einer höheren Energieaufnahme ( $508 \pm 106$  kcal/d) aufgrund einer erhöhten Zufuhr von sowohl Kohlenhydraten als auch Fetten [43]. Daraus ergab sich innerhalb von 14 Tagen eine Körpergewichtszunahme von  $0,9 \pm 0,3$  kg; die Vergleichsgruppe, die im Wesentlichen unverarbeitete Lebensmittel verzehrte, nahm hingegen  $0,9 \pm 0,3$  kg ab. LDL-Cholesterin und Triglyzeride waren nicht signifikant höher in der Gruppe mit den hochverarbeiteten Lebensmitteln. In Beobachtungsstudien korreliert ein häufiger Verzehr von hochverarbeiteten Lebensmitteln mit Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Letalität [44, 45], sodass Empfehlungen, auf den Verzehr von hochverarbeiteten Lebensmitteln zu verzichten, unterstützt werden.

### Merke

**Der Verzicht auf hochverarbeitete Lebensmittel (Fertiggerichte/Fastfood) unterstützt eine Gewichtsnormalisierung und reduziert wahrscheinlich das kardiovaskuläre Risiko.**

### Alkohol

Der stark Triglyzerid-erhöhende Effekt von Alkohol ist hinlänglich bekannt [1], sodass insbesondere Betroffene mit einer Hypertriglyzeridämie auf den Konsum von Alkohol verzichten sollten. Darüber hinaus liefern alkoholische Getränke unnötige Kalorien; ein Verzicht auf Alkohol unterstützt folglich eine Normalisierung des Körpergewichts.

Durch eine verbesserte Lebensmittelauswahl, Achtsamkeit beim Essen und verbessertes Abschätzen der Essensmengen sind Gewichtsnormalisierung, verbesserte Mikronährstoffversorgung, Absenkungen des LDL-Cholesterins im Mittel um 5–15 % und individuell um bis zu 40 % sowie der Triglyzeride in den Normalbereich möglich [9]. Darüber hinaus wirkt sich eine ausgewogene Ernährung günstig auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren aus und hilft, kardiovaskulären Komplikationen entgegenzuwirken.

### Merke

**Seltene Formen der Hypertriglyzeridämie (bspw. familiäres Chylomikronämie-Syndrom; Lipodystrophien) müssen ausgeschlossen werden, da sie eine spezielle Ernährungstherapie benötigen.**

### Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Betätigung senkt das LDL-Cholesterin, der Effekt ist jedoch relativ gering und meist kleiner als der einer Gewichtsreduktion [1, 47, 48]. Es wird jedoch das LDL-Subfraktionsprofil verändert, insbesondere die als atherogen erachteten kleinen dichten LDL werden verringert [49]. Regelmäßiges, strukturiertes aerobes Ausdauertraining senkt die Triglyzeride über den Effekt der Gewichtsreduktion hinaus (10–50 %) [1, 47–49]. Zusätzlich kommt es zu einer leichten Erhöhung des HDL-Cholesterins (ca. 5 %) [50]. Über die Verbesserung der Blutlipide hinaus wirkt sich eine erhöhte körperliche Aktivität gesundheitsfördernd auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus, aus.

Es gelten für Patient\*innen mit Fettstoffwechselstörungen prinzipiell die Bewegungsempfehlungen für Gesunde, und es sollten möglichst Verbesserung von Ausdauer, Kraft und Beweglichkeit erreicht werden. Grundsätzlich sind sportliche Aktivitäten individuell an Gesundheitszustand, Leistungsfähigkeit und Alter der Patient\*innen anzupassen. Aktuell wird diskutiert, ob sich verschiedene Trainingsformen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Blutlipide unterscheiden und bestimmte Trainingsformen (bspw. High Intensity Intervall Training) wesentliche Vorteile vor anderen besitzen [51, 52]. Grundsätzlich wirkt sich eine vermehrte körperliche Aktivität aber gesundheitsfördernd aus und vermutlich gilt wie bei einer ausgewogenen Ernährung, dass Abwechslung und Vielseitigkeit sinnvoll sind.

### Merke

**Regelmäßige Aktivität hat unabhängig vom Einfluss auf die Blutlipide zusätzliche gesundheitsfördernde Wirkung.**

### Ernährungsberater\*innen als Partner\*innen

Eine Ernährungstherapie ist im Rahmen der Primärprävention und bei Eintritt von Symptomen im Rahmen der Sekundär- und Tertiärprävention möglich. In der Primärprävention soll einer Fehl- und Mangelernährung vorgebeugt werden, oder es soll Übergewicht vermieden bzw. reduziert werden. In der Sekundär- und Tertiärprävention sollen Beschwerden gemindert, Folgeschäden vermieden, die Leistungsfähigkeit wiederhergestellt und das Ausmaß von Folgeerkrankungen eingedämmt werden.

Behandelnde Ärzt\*innen können eine ärztliche Notwendigkeitsbescheinigung für eine Ernährungsberatung ausstellen; hierbei handelt es sich um eine budgetneutrale Verordnung, für die kein besonderes Formular notwendig ist. Es genügt ein Rezept, eine Überweisung, ein Attest oder ein Musterformular (bspw. [53]). Patient\*innen müssen die Bezuschussung bzw. die Kostenerstattung vor Beginn der Maßnahme bei ihrer Krankenkasse beantragen.

Rechtliche Grundlage für eine Verordnung einer Ernährungsberatung ist § 43 Abs. 1 Nr. 2 SGB V, der eine Kostenerstattung bei medizinischer Indikation regelt; der Nachweis erfolgt durch eine ärztliche Notwendigkeitsbescheinigung, die eine Diagnose und die Anzahl der Beratungen enthält. Pro Jahr sind 5–6 Beratungen möglich; bei Vorliegen einer Adipositas (BMI > 30) sind es häufig 10 Einheiten. Verordnungen zur Primärprävention ernährungsmitbedingter Krankheiten sind in § 20 Abs. 1 SGB V geregelt. Krankenkassen übernehmen Leistungen zur Verhinderung und Verminderung von Krankheitsrisiken (Primärprävention) sowie zur Förderung des selbstbestimmten gesundheitsorientierten Handelns (Gesundheitsförderung). Dies kann in Einzel- oder Gruppenberatung erfolgen (z. B. max. 3 Einzelberatungen).

Fettstoffwechselstörungen sind nach § 20 Abs. 1 und § 43 Abs. 1 Nr. 2 SGB V eine typische Indikation für eine Ernährungsberatung. Behandelnde Ärzt\*innen sollten dem Ernährungsberater wesentliche Befunde (bspw. LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutdruck, HbA<sub>1c</sub>, Insulinpflichtigkeit, relevante Medikation) auf der Notwendigkeitsbescheinigung mitteilen.

### Praxistipp 2

Ein wesentliches Prinzip der Ernährungsumstellung bei Hypertriglyzeridämie ist neben der Gewichtsnormalisierung das Vermeiden von Lebensmitteln, die zugesetzten Zucker bzw. größere Mengen schnell verstoffwechselbarer Kohlenhydrate (bspw. raffinierte Stärke) enthalten.

Insbesondere der Verzehr von folgenden Lebensmitteln sollte deutlich reduziert oder möglichst vermieden werden:

- Alkohol jeder Art
- Haushaltszucker, Traubenzucker, Honig
- gesüßte Milchprodukte (bspw. Fruchtojoghurt oder -quark, Milchmischgetränke)
- gesüßte Getränke (z. B. Limonaden, aromatisiertes Wasser)
- Fruchtsäfte und Fruchtnektare
- mit Zucker gesüßte Obst- und Gemüsekonserven
- gesüßte Fertigmüslis und Frühstückscerealien
- Trockenfrüchte
- Marmeladen und andere süße Brotaufstriche (z. B. Nuss-Nougat-Cremes)
- Ketchup, Cocktailsaucen usw.
- Süßspeisen (bspw. Eis, Pudding), Süßigkeiten und gesüßte Knabbereien

Stärkehaltige Lebensmittel (z. B. Brot, Reis, Nudeln) sollten möglichst als Vollkornprodukte verzehrt werden; eine erhöhte Ballaststoffzufuhr unterstützt sowohl die Senkung der Triglyzeride als auch des LDL-Cholesterins sowie die Gewichtsnormalisierung. Zusätzlich gelten die Empfehlungen zur Lebensmittelauswahl, wie sie in [46] beschrieben sind. Ausdauersport hat zusätzlich positive Effekte und kann nachhaltig helfen, die Triglyzeride zu senken.

### Merke

**Lebensstilumstellungen haben keinen relevanten Einfluss auf das Lipoprotein(a).**

### Fazit

Eine bedarfsgerechte, an das kardiovaskuläre Risikoprofil angepasste Ernährung ist zusammen mit ausreichend körperlicher Aktivität ein wesentliches Element der Prävention und Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Eine Umstellung des Lebensstils ist jedoch dauerhaft notwendig. Bei dyslipidämischen Patient\*innen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko kann eine Verbesserung des Lebensstils jedoch eine entsprechende lipidsenkende Medikation nicht ersetzen.

## KERNAUSSAGEN

- Nachhaltige Umsetzungen von Lebensstilmaßnahmen bewirken nennenswerte Verbesserungen der Blutlipide und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren.
- Lebensstiländerungen bilden die Basis einer jeden medikamentösen Therapie von Fettstoffwechselstörungen, können diese jedoch bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nicht ersetzen.
- Dyslipidämische Patient\*innen sollten eine Ernährungsberatung als Teil der Therapie wahrnehmen.
- Ernährungsberater\*innen können Betroffenen helfen, die Kompetenzen für eine Umsetzung der Empfehlungen im Alltag zu erwerben.
- Basis für die Ernährungsempfehlungen bei Dyslipidämien ist eine ausgewogene Vollkostform, die dem kardiometabolischen Risikoprofil entsprechend modifiziert wird.

Auch erschienen in: *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147(12): 796-806, DOI: 10.1055/a-1516-2581

## Interessenskonflikt

Der Autor erklärt, dass er innerhalb der vergangenen 3 Jahre (i) in Beratungsgremien von Akcea Therapeutics Germany, Amgen, Daiichi Sankyo Deutschland, Danone, Novartis Pharma und Sanofi-Aventis tätig war, (ii) Auftragsarbeiten für Akcea Therapeutics Germany durchgeführt hat, (iii) Vortragshonorare von Akcea Therapeutics Germany, AMARIN Germany, Amedes Holding, Amgen, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim Pharma, Daiichi Sankyo Deutschland, Hubert Burda Media Holding, Janssen-Cilag, Lilly Deutschland, Novartis Pharma, Novo Nordisk Pharma, Roche Pharma, Sanofi-Aventis, Swedish Orphan Biovitrum, SYNLAB Holding Deutschland erhalten hat,

(iv) Vortrags- und Autorenhonorare von Bayerische Landesapothekerkammer, Berufsverband Deutscher Internisten, Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung, DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, Deutsche Pharmazeutischen Gesellschaft, Landesärztekammer Thüringen, Landesapothekerkammer Thüringen, Landeszahnärztekammer Thüringen, Verband für

Ernährung und Diätetik erhalten hat, und (v) Mitglied in folgenden Fachgesellschaften oder in Gremien der folgenden Fachgesellschaften und Institutionen ist: Bundesinstitut für Risikobewertung (Kommission für Ernährung, diätetische Produkte, neuartige Lebensmittel und Allergien), DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroserecherche, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, Thüringer Ernährungsnetzwerk.

## Autor

### Prof. Dr. Stefan Lorkowski

ist Direktor des Instituts für Ernährungswissenschaften an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und Koordinator des Kompetenzclusters für Ernährung und kardiovaskuläre Gesundheit (nutriCARD) Halle-Jena-Leipzig.

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Stefan Lorkowski  
Institut für Ernährungswissenschaften  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Dornburger Straße 25  
07743 Jena Deutschland  
[stefan.lorkowski@uni-jena.de](mailto:stefan.lorkowski@uni-jena.de)

## Literatur

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
2. Novartis Pharma GmbH. Inclisiran (Leqvio®). Modul 3 A: Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nichtfamiliär) und gemischte Dyslipidämie. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 27.01.2021. Im Internet (Stand: 23.03.2022): [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4403/2021-01-27\\_Modul3\\_Inclisiran.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4403/2021-01-27_Modul3_Inclisiran.pdf)
3. Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Icosapent-Ethyl (Vazkepa®). Modul 3 A: Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 27.08.2021
4. Schmidt N, Schmidt B, Dressel A et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. *Atherosclerosis* 2017; 266: 24–30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.019
5. Wolfram G, Bechthold A, Boeing H et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: fat intake and prevention of selected nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab* 2015; 67: 141–204. doi:10.1159/000437243

6. Hauner H, Bechthold A, Boeing H et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 (Suppl. 1): 1–58. doi:10.1159/000335326
7. Kempner W. Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet. *North Carolina Med J* 1944; 5: 11–19
8. Kempner W. Treatment of heart and kidney disease and of hypertensive and arteriosclerotic vascular disease with the rice diet. *Ann Intern Med* 1949; 31: 821–856. doi:10.7326/0003-4819-31-5-821
9. Hauner H, Beyer-Reiners E, Bischoff G et al. Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis (LEKuP). *Aktuel Ernährungsmed* 2019; 44: 384–419. doi:10.1055/a-1030-5207
10. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, Hrsg. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Aufl., 7. aktualisierte Ausgabe Bonn, 2021
11. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285–293. doi:10.1001/archinte.166.3.285
12. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320–328. doi:10.1093/ajcn/56.2.320
13. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–154. doi:10.1056/NEJMoa1212914
14. Batsis JA, Gill LE, Masutani RK et al. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 257–268. doi:10.1111/jgs.14514
15. Clarke R, Frost C, Collins R et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997; 314: 112–117. doi:10.1136/bmj.314.7074.112
16. Rong Y, Chen L, Zhu T et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2013; 346: e8539. doi:10.1136/bmj.e8539
17. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA* 2019; 321: 1081–1095. doi:10.1001/jama.2019.1572
18. Ruggiero E, Di Castelnuovo A, Costanzo S et al. Egg consumption and risk of all-cause and cause-specific mortality in an Italian adult population. *Eur J Nutr* 2021; 60: 3691–3702. doi:10.1007/s00394-021-02536-w
19. Zhuang P, Wu F, Mao L et al. Egg and cholesterol consumption and mortality from cardiovascular and different causes in the United States: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2021; 18: e1003508. doi:10.1371/journal.pmed.1003508
20. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S et al. Association of egg intake with blood lipids, cardiovascular disease, and mortality in 177000 people in 50 countries. *Am J Clin Nutr* 2020; 111: 795–803. doi:10.1093/ajcn/nqz348
21. Godos J, Micek A, Brzostek T et al. Egg consumption and cardiovascular risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 2021; 60: 1833–1862. doi:10.1007/s00394-020-02345-7
22. Mensink RP. Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids* 2005; 40: 1201–1205. doi:10.1007/s11745-005-1486-x
23. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 398–406. doi:10.7326/M13-1788
24. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015; 351: h3978. doi:10.1136/bmj.h3978
25. Wang DD, Li Y, Chiuve SE et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1134–1145. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2417
26. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Sao Paulo Med J* 2016; 134: 182–183. doi:10.1590/1516-3180.20161342T1
27. Hooper L, Martin N, Jimoh OF et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5: CD011737. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8: CD011737 doi:10.1002/14651858.CD011737.pub2
28. Kim Y, Je Y, Giovannucci EL. Association between dietary fat intake and mortality from all-causes, cardiovascular disease, and cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr* 2021; 40: 1060–1070. doi:10.1016/j.clnu.2020.07.007
29. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968–73). *BMJ* 2016; 353: i1246. doi:10.1136/bmj.i1246
30. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaeapin B et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: e8707. doi:10.1136/bmj.e8707
31. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF et al. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2010; 104: 1586–1600. doi:10.1017/S0007114510004010
32. Hartley L, May MD, Loveman E et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD011472. doi:10.1002/14651858.CD011472.pub2
33. Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley  $\beta$ -glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction-iv. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1239–1245. doi:10.1038/ejcn.2016.89
34. Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A et al. The effect of oat  $\beta$ -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr* 2016; 116: 1369–1382. doi:10.1017/S000711451600341X
35. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S et al. Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1413–1421. doi:10.3945/ajcn.114.086108
36. Reynolds A, Mann J, Cummings J et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and metaanalyses. *Lancet* 2019; 393: 434–445. doi:10.1016/S0140-6736(18)31809-9

37. Malik VS, Hu FB. Sugar-Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: An Update of the Evidence. *Nutrients* 2019; 11: 1840. doi:10.3390/nu11081840
38. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 516–524. doi:10.1001/jamainternmed.2013.13563
39. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM et al. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest* 2018; 128: 545–555. doi:10.1172/JCI96702
40. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2050–2062. doi:10.1016/S0140-6736(17)32252-3
41. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; 3: e419–e428. doi:10.1016/S2468-2667(18)30135-X
42. Shan Z, Guo Y, Hu FB et al. Association of low-carbohydrate and low-fat diets with mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 513–523. doi:10.1001/jamaintern-med.2019.6980
43. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019; 30: 67–77.e3. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.008
44. Bonaccio M, Costanzo S, Di Castelnuovo A et al. Ultra-processed food intake and all-cause and cause-specific mortality in individuals with cardiovascular disease: the Molisani Study. *Eur Heart J* 2022; 43: 213–224. doi:10.1093/eurheartj/ehab783
45. Juul F, Vaidean G, Lin Y et al. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1520–1531. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.047
46. Dawczynski C, März W, Lorkowski S. Herzgesunde Ernährung. Informationsflyer für Patienten mit Dyslipidämien. Augsburg: Synlab Labordiagnostik Deutschland. 2022. doi:10.13140/RG.2.2.24621.97762
47. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003817. doi:10.1002/14651858.CD003817.pub3
48. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012; 164: 117–124. doi:10.1016/j.ahj.2012.04.014
49. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483–1492. doi:10.1056/NEJMoa020194
50. Fikenzer K, Fikenzer S, Laufs U et al. Effects of endurance training on serum lipids. *Vascul Pharmacol* 2018; 101: 9–20. doi:10.1016/j.vph.2017.11.005
51. Liang M, Pan Y, Zhong T et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22: 1523–1533. doi:10.31083/j.rcm2204156
52. Li D, Chen P. The effects of different exercise modalities in the treatment of cardiometabolic risk factors in obese adolescents with sedentary behavior-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Children* 2021; 8: 1062. doi:10.3390/children8111062
53. Verband für Ernährung und Diätetik e.V. Ärztliche Notwendigkeitsbescheinigung für Ernährungsintervention nach §43 SGB V. Im Internet (Stand: 23.03.2022); [https://www.vfed.de/de/vfed/berufspraxis/allgemeine-downloads?file=files/website\\_data/downloads/VFED/%C3%84rztliche%20Notwendigkeitsbescheinigung%20f%C3%BCr%20Ern%C3%A4hrungsintervention%20nach%20%C2%A7%2043%20SGB%20V.pdf](https://www.vfed.de/de/vfed/berufspraxis/allgemeine-downloads?file=files/website_data/downloads/VFED/%C3%84rztliche%20Notwendigkeitsbescheinigung%20f%C3%BCr%20Ern%C3%A4hrungsintervention%20nach%20%C2%A7%2043%20SGB%20V.pdf)

# State of the Art: Therapie mit Statinen

Ulrich Laufs<sup>1</sup>, Oliver Weingärtner<sup>2</sup>, Ursula Kassner<sup>3</sup>, Ulrike Schatz<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena

<sup>3</sup> Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

<sup>4</sup> Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Im Jahr 2020 wurden hierzulande 2,7 Milliarden Statin-Tabletten verordnet, das entspricht bei täglicher Einnahme 7,6 Millionen Menschen in Deutschland [1]. Daher hat jeder Internist oder Allgemeinmediziner täglich mit Statin-Verschreibungen zu tun. Die vorliegende Übersichtsarbeit fasst die aktuelle Datenlage zur klinischen Pharmakologie und Wirksamkeit sowie zu Nebenwirkungen und speziellen Therapie-Situationen zusammen.

## Wirkmechanismus, Interaktionen, Laborkontrollen

Statine oder Cholesterin-Synthese-Hemmer (CSE-Hemmer) hemmen kompetitiv das Schlüsselenzym der Cholesterin-Biosynthese, die HMG-Co-A-Reduktase. Diese Inhibition führt zu einem verminderten LDL-Cholesteringehalt und damit kompensatorisch zu einer Hochregulation der LDL-Rezeptoren in den Leberzellen. In der Folge steigt die Aufnahme pathologischer Apo-B-haltiger Lipoproteine (insbesondere LDL-Cholesterin) aus dem Plasma in die Leber [2].

### Merke

Die LDL-Senkung mit Statinen im Plasma verbessert die Endothelfunktion und hemmt die Atherosklerose.

Zahlreiche randomisierte Studien belegen die Reduktion von Herzinfarkten, Schlaganfällen und Sterblichkeit in der Primär- und der Sekundär-Prävention durch Statine. Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit sind in Studien mit > 3 Jahrzehnten Beobachtungszeit bewiesen. Deshalb werden Statine übereinstimmend in allen Leitlinien als Mittel der ersten Wahl bei Hypercholesterinämie und zur Vorbeugung und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen.

Die Statine unterscheiden sich

- in ihrer LDL-senkenden Potenz,
- in ihrer Wasserlöslichkeit und
- im Metabolisierungsweg (Tab. 1, 2).

Atorva-, Simva- und Lovastatin werden primär über das Cytochrom-P450-System 3A4 der Leber metabolisiert. Inhibitoren des CYP3A4-Systems erhöhen die Spiegel und damit das Nebenwirkungspotenzial dieser Statine. Fluva- und Rosuvastatin sowie Pitavastatin (selten in Deutschland eingesetzt) werden primär über CYP2C9 abgebaut – hier besteht weniger Interaktionspotenzial. Pravastatin wird sulfatiert und

nicht über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, daher kommt es bevorzugt für Patienten mit Immunsuppressiva und nach Transplantationen zum Einsatz.

### Merke

Die neueren synthetischen Statine Rosuvastatin und Atorvastatin sind bezüglich Cholesterin-Senkung, Halbwertszeit und Medikamenten-Interaktion den älteren fungalen Wirkstoffen, wie z. B. Simvastatin, überlegen.

### LDL-C Messungen:

Vor Beginn einer LDL-C-senkenden Therapie sollten mindestens 2 Messungen im Abstand von 1–12 Wochen erfolgen, mit Ausnahme von Zuständen, bei denen eine sofortige medikamentöse Behandlung empfohlen wird (akutes Koronarsyndrom, Patienten mit sehr hohem Risiko). Die LDL-Senkung ist nach 7–10 Tagen beurteilbar. Es ist sinnvoll, 3–4 Monate nach Beginn der Therapie das LDL-C zu kontrollieren und dann die Therapie in Abhängigkeit vom Erreichen des individuellen Zielwertes anzupassen.

### Bestimmung CK und ALT:

Ebenso wird empfohlen, die Kreatinkinase (CK) und die Alanin-Aminotransferase (ALT, Leberenzyme) vor Einleitung der Statintherapie zu bestimmen. Eine CK-Kontrolle im Verlauf ist nur bei Patienten mit Myalgien indiziert. Die ALT sollte mit der ersten LDL-C-Bestimmung nach Therapiebeginn kontrolliert werden, weitere ALT-Kontrollen sind bei unkompliziertem Verlauf nicht sinnvoll. Bei ALT-Anstiegen < 3 × oberer Referenzwert sollte die Therapie weitergeführt und die ALT nach 4–6 Wochen kontrolliert werden. In weniger als 1 % der Verordnungen kann die ALT > 3 × oberer Referenzwert ansteigen. In diesem Fall sollte die Statin-Therapie pausiert werden. Andere Ursachen sind auszuschließen.

**Tab. 1** Äquivalenzdosen und Pharmakologie der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer), Angaben in mg pro Tag. Eine Verdoppelung der Statin-Dosis führt aufgrund der kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase zu einer ca. 6%-igen zusätzlichen Senkung des LDL-C. Je höher der LDL-Ausgangswert, umso größer ist die absolute LDL-Senkung.

| LDL-C-Reduktion (%) und weitere Kriterien | Rosuvastatin | Atorvastatin | Simvastatin | Lovastatin | Pravastatin | Fluvastatin |
|-------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| 10–20                                     | –            | –            | 5           | 10         | 10          | 20          |
| 20–30                                     | –            | –            | 10          | 20         | 20          | 40          |
| 30–40                                     | 5            | 10           | 20          | 40         | 40          | 80          |
| 40–45                                     | 5–10         | 20           | 40          | 80         | 80          | -           |
| 46–50                                     | 10–20        | 40           | 80*         | –          | –           | –           |
| 50–55                                     | 20           | 80           | –           | –          | –           | –           |
| 56–60                                     | 40           | –            | –           | –          | –           | –           |
| CYP                                       | 2C9+2C19     | 3A4          | 3A4         | 3A4        | -           | 2C9         |
| Höchst-dosis                              | 40           | 80           | 80 *        | 80         | 40          | 80          |
| Löslichkeit                               | hydrophil    | lipophil     | lipophil    | lipophil   | hydrophil   | lipophil    |
| Herkunft                                  | synthetisch  | synthetisch  | fungal      | fungal     | fungal      | synthetisch |
| Halbwertszeit Elimination (h)             | 20           | 14           | 3           | 1,1        | 1,8         | 3           |
| Nettokosten DDD 2020 (€)                  | 0,13         | 0,12         | 0,18        | 0,29       | 0,19        | 0,28        |

\*Der Einsatz von Simvastatin in der Dosierung 80mg ist nicht empfohlen. CYP: primär abbauendes Cytochrom-System der Leber; DDD: durchschnittliche Tagesdosis, durchschnittliche Therapiekosten nach Arzneiverordnungs-Report 2020.

#### INFOBOX 1

Wann ist der beste Einnahme-Zeitpunkt für Statine? Die körpereigene Cholesterinsynthese ist nachts etwas höher als tagsüber. Daher wurden historisch die alten, aus Pilzen isolierten Statine mit kürzerer Halbwertszeit (**Tab. 1**) abends verordnet. Die neuen, synthetischen Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin) weisen jedoch eine gute 24h-Kinetik auf, sodass der Einnahmezeitpunkt keinen relevanten Effekt auf das Ausmaß der LDL-C-Senkung hat. Wesentlich wichtiger als die Pharmakokinetik für die LDL-Senkung ist jedoch die Einnahmetreue, die häufig morgens besser ist als am Mittag oder Abend. Dies spricht für eine Verordnung von Statinen am Morgen. In der Praxis gut bewährt, insbesondere bei jüngeren Patienten, hat sich die Empfehlung einer morgendlichen Einnahme beim Zähneputzen.

#### INFOBOX 2

##### Statine bei Kindern

Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH, Prävalenzrate 1:250) weisen aufgrund ihrer hohen LDL-C-Werte unbehandelt eine maligne Prognose durch prämatüre kardiovaskuläre Komplikationen auf, die durch eine rechtzeitige LDL-C-Senkung verhindert werden können. Statine stellen evidenzbasiert die Grundlage der medikamentösen Therapie bei FH dar. Alle in **Tab. 1** aufgeführten Statine sind spätestens ab dem 10. Lebensjahr getestet, gut verträglich, zugelassen und für Kinder mit FH empfohlen [8].

#### INFOBOX 3

##### Statine in der Schwangerschaft

Statine sind in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht getestet und deshalb nicht zugelassen. Experimentelle Studien, Register und Fall-Serien zeigen keine erhöhte Teratogenität. Aus formaljuristischen Gründen muss jedoch bei Statin-Verschreibungen im gebärfähigen Alter über die Notwendigkeit einer Antikonception aufgeklärt werden. Statine sollten 3 Monate vor geplanten Schwangerschaftsversuchen pausiert werden. Wichtig dabei ist ein Patientengespräch, welches die Substanzklasse nicht negativ konnotiert. Im Falle einer Schwangerschaft unter Statin-Einnahme muss die Medikation pausiert werden. Der Wiederbeginn der lipidsenkenden Therapie erfolgt nach dem Abstillen.

#### INFOBOX 4

##### Statine bei hochbetagten Patienten

Statine reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Sterblichkeit auch bei Personen > 75 Jahre analog zu jüngeren Menschen, dies gilt auch für die Effekte bei Neuverordnungen bei Personen > 80 Jahre [9, 10]. Das Absetzen von Statinen ist bei Personen im Alter von 75 Jahren ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen mit einer 33 %-igen Risikoerhöhung assoziiert [11]. Die ärztliche Abwägung einer Statin-Verschreibung bei hochbetagten Patienten kann sich an der Bedeutung der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse für den individuellen Patienten orientieren. Steht dieses Therapie-Ziel nicht im Vordergrund, z. B. bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung oder in einer palliativen Situation, sind Statine i. d. R. nicht indiziert.

**Tab. 2** Beispiele für Inhibitoren und Induktoren der Metabolisierung der Statine.

| Metabolisierungsweg | Statine                                     | Beispiele für Inhibitoren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Beispiele für Induktoren                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CYP3A4              | Atorvastatin<br>Simvastatin<br>Lovastatin   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodaron, Ranolazin</li> <li>• Amlodipin, Diltiazem, Verapamil</li> <li>• Makrolid-Antibiotika (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin)</li> <li>• Ciprofloxacin</li> <li>• Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol</li> <li>• Kortikosteroide</li> <li>• Tamoxifen, Warfarin, Ranitidin</li> <li>• Tacrolimus, Cyclosporin</li> <li>• trizyklische Antidepressiva, Fluoxetine</li> <li>• HIV-Proteaseinhibitoren</li> <li>• Pampelmusen-Saft</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbiturate</li> <li>• Carbamazepin</li> <li>• Cyclophosphamid</li> <li>• Dexamethason</li> <li>• Prednisolon</li> <li>• Pioglitazon</li> <li>• Johanniskraut</li> </ul> |
| CYP2C9              | Fluvastatin<br>Rosuvastatin<br>Pitavastatin | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodaron</li> <li>• Cotrimoxazol</li> <li>• Fluconazol</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Voriconazol</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbiturate</li> <li>• Carbamazepin</li> <li>• Rifampicin</li> <li>• Fenobarbital</li> <li>• Phenytoin</li> </ul>                                                        |
| oATP1B1             | alle Statine                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clarithromycin</li> <li>• Cyclosporin</li> <li>• Gemfibrozil</li> <li>• Rifampicin</li> <li>• Ritonavir</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                   |

Die Leberwerte sollten nach 4–6 Wochen kontrolliert werden: Bei Normalisierung kann eine Re-Exposition erfolgen, ggf. mit einem anderen Statin oder einer niedrigeren Dosis.

Häufige Ursachen für eine Transaminasen-Erhöhung sind metabolisches Syndrom, Hypercholesterinämie und Steatosis – gerade diese Patienten profitieren besonders von einer Statin-Therapie. Das Absetzen eines Statins ist nur in sehr seltenen Ausnahmefällen sinnvoll; bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko sollte der Rat einer Lipid-Ambulanz in Anspruch genommen werden

### Gibt es „pleiotrope“ Effekte der Statine?

Durch Hemmung der HMG-Co-A-Reduktase reduzieren Statine auch Intermediär-Produkte des Cholesterin-Synthesewegs, die Isoprenoide (Abb. 1) [3]. Diese spielen u. a. für die posttranslationale Modifikation von Signaltransduktions-Proteinen eine Rolle. Zum Beispiel können sich Proteine der Rho-Familie ohne Geranylgeranylierung nicht an die Zellmembran binden. In Zellkultur- und Tierexperimenten vermitteln diese Mechanismen vaskulo-protective und anti-inflammatorische Effekte, unabhängig von der Cholesterin-Konzentration. Ein gut dokumentiertes Beispiel ist die Verbesserung der endothelialen NO-Freisetzung durch die statinvermittelte Hemmung der Rho-abhängigen Signaltransduktion. Allerdings bleibt die quantitative klinische Bedeutung dieser Effekte beim Menschen letztlich unklar, da zum einen diese sogenannten „pleiotropen“ Effekte mit dem

Ausmaß der Cholesterin-Senkung korrelieren und zweitens alle aussagekräftigen Studien zur LDL-C-Senkung mit Nichtstatinen in Gegenwart von Statinen durchgeführt wurden [3,4].

Die definitive Antwort läge in einer randomisierten Titrations-Studie mit gleicher LDL-Senkung durch ein Statin im Vergleich zu einem Nichtstatin mit klinischen Endpunkten. Solche Titrations-Daten liegen für Tiere (u. a. Affen) vor [4]. Unstrittig ist die Evidenz für die Korrelation der kardiovaskulären Ereignis-Reduktion mit der Senkung des LDL-C, unabhängig von der Methode der LDL-C-Senkung. Daraus leitet sich ab, dass der wesentliche Effekt der Statine durch die LDL-C-Senkung im Serum vermittelt wird. Die umfangreiche Literatur zu vielfach reproduzierten, positiven, präklinischen Daten mit Statinen unterstreicht deren Sicherheit und Stellung als Basis-Therapie [5].

### Wirksamkeit und Sicherheit der Statine

Statine gehören zu den am besten untersuchten Wirkstoffen der modernen Medizin. Eine LDL-Senkung mit Statinen reduziert das Auftreten von Herzinfarkt, kardiovaskulärem Tod und ischämischem Schlaganfall und reduziert die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisation.

Große randomisierte Studien und Meta-Analysen wie die Cholesterol-Treatment-Trialists (CTT) zeigen eine Risikoreduktion dieser Ereignisse um 25 % pro LDL-C-Senkung um 1 mMol (ca. 40 mg/dl) und pro Jahr [6]. Die Risikoreduktion hält über die Dauer der Behandlung an. Die Wirkung gilt in gleicher Weise für Diabetiker, Frauen, Kinder und Senioren

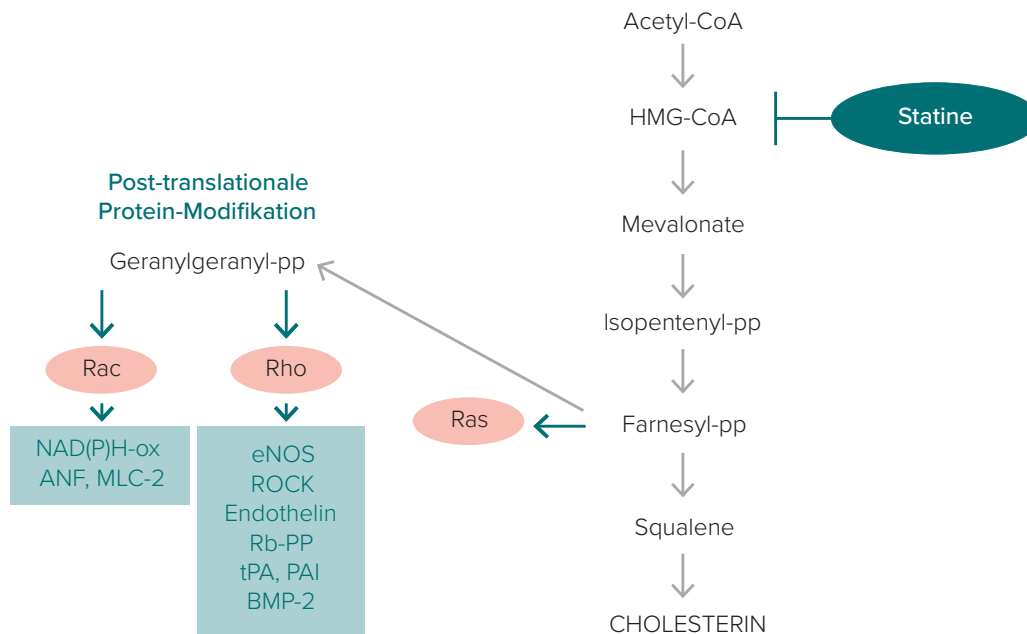


**Abb. 1** Mechanismen von cholesterinunabhängigen („pleiotropen“) Effekten der Statine, die in Zellkultur- und Tier-Experimenten beobachtet werden.

(siehe auch Infobox 2–4) und alle anderen Subpopulationen. Die Senkung der Sterblichkeit ist auch bei Patienten mit niedrigem Risiko (sog. „Primär-Prävention“, z. B. WOSCOP, JUPITER) dokumentiert [7]. Die absolute Risiko-Reduktion für den individuellen Patienten ergibt sich aus

- dem globalen Risiko des Patienten,
- der Höhe des Ausgangs-LDL-C,
- dem Ausmaß der LDL-C Senkung und
- deren Dauer.

#### Merke

**Pro Jahr Therapiedauer und pro 40 mg/dl LDL-C-Senkung reduzieren Statine das kardiovaskuläre Risiko um ein Viertel.**

Nichtvaskuläre Endpunkte (z. B. plötzlicher Herztod oder Niereninsuffizienz) werden entsprechend dem Wirkmechanismus der Cholesterin-Senkung nicht oder nur indirekt reduziert. In Populationen, bei denen Herzinfarkte nur einen geringen Anteil an den Todesursachen ausmachen (z. B. bei systolischer Herzinsuffizienz oder terminaler Niereninsuffizienz an der Dialyse), werden Herzinfarkte ebenfalls reduziert – was dann aber nicht reicht, um in diesen Populationen die Gesamtsterblichkeit zu reduzieren (dies erklärt z. B. die neutralen Ergebnisse der CORONA-, Gissi-HF- oder 4D-Studie).

Ein Alleinstellungsmerkmal der Statine ist die exzellente Dokumentation der hohen Therapiesicherheit in zahlreichen randomisierten Studien und der strukturierten Beobachtungsstudien über mehr als 3 Jahrzehnte. Das Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau ist ein entscheidendes Argument für die Empfehlung aller Leitlinien, Statine als Basis der medikamentösen Behandlung der Hypercholesterinämie einzusetzen.

#### Statin-Intoleranz

Muskelsymptome sind eine klinisch relevante Nebenwirkung der Statin-Therapie und führen oft dazu, dass die Behandlung abgesetzt wird – was in der Folge mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist. Die Statin-assoziierten Muskelsymptome (SAMS) limitieren damit die langfristige Anwendbarkeit der Statin-Behandlung und reduzieren die Lebensqualität. In sehr seltenen Fällen können Statine lebensbedrohliche Rhabdomyolysen verursachen (ca. 1 pro 100 000 Patienten). Während im Alltag SAMS häufig berichtet werden, sind die Häufigkeiten von SAMS in randomisierten klinischen Studien deutlich geringer und unterscheiden sich kaum zwischen Statin- und Placebo-Gruppen [12]. Aktuelle n = 1 Studien zeigen, dass ca. 10 % der von Patienten berichteten SAMS kausal durch Statine verursacht werden, in 90 % sind die Statine nicht für die Symptome verantwortlich [13].

Die zelluläre Pathogenese ist letztlich bis heute unverstanden und vermutlich heterogen. Die große Mehrheit der SAMS geht ohne Erhöhung der Kreatinkinase (CK) einher. Es existiert aktuell kein serologischer, genetischer oder bildmorphologischer Test für eine belastbare Objektivierung oder Quantifizierung der CK-negativen SAMS. Daher beruht die Diagnose auf einer ausführlichen Anamnese, dem zeitlichen Zusammenhang der Symptome mit Beginn und Absetzen der Statin-Einnahme und erneutem Auftreten bei Re-Exposition (**Abb. 2**).

SAMS treten in der Regel innerhalb von 4–6 Wochen nach Beginn der Therapie auf. Typischerweise sind proximale Muskelgruppen betroffen; die Beschwerden sind häufig symmetrisch. Zur Etablierung der Diagnose ist der Einsatz von verschiedenen Statinen in kleinen und sehr kleinen Dosierungen erforderlich. Nach Ermittlung der höchsten verträglichen Statin-Dosierung ist in Abhängigkeit vom Abstand zum

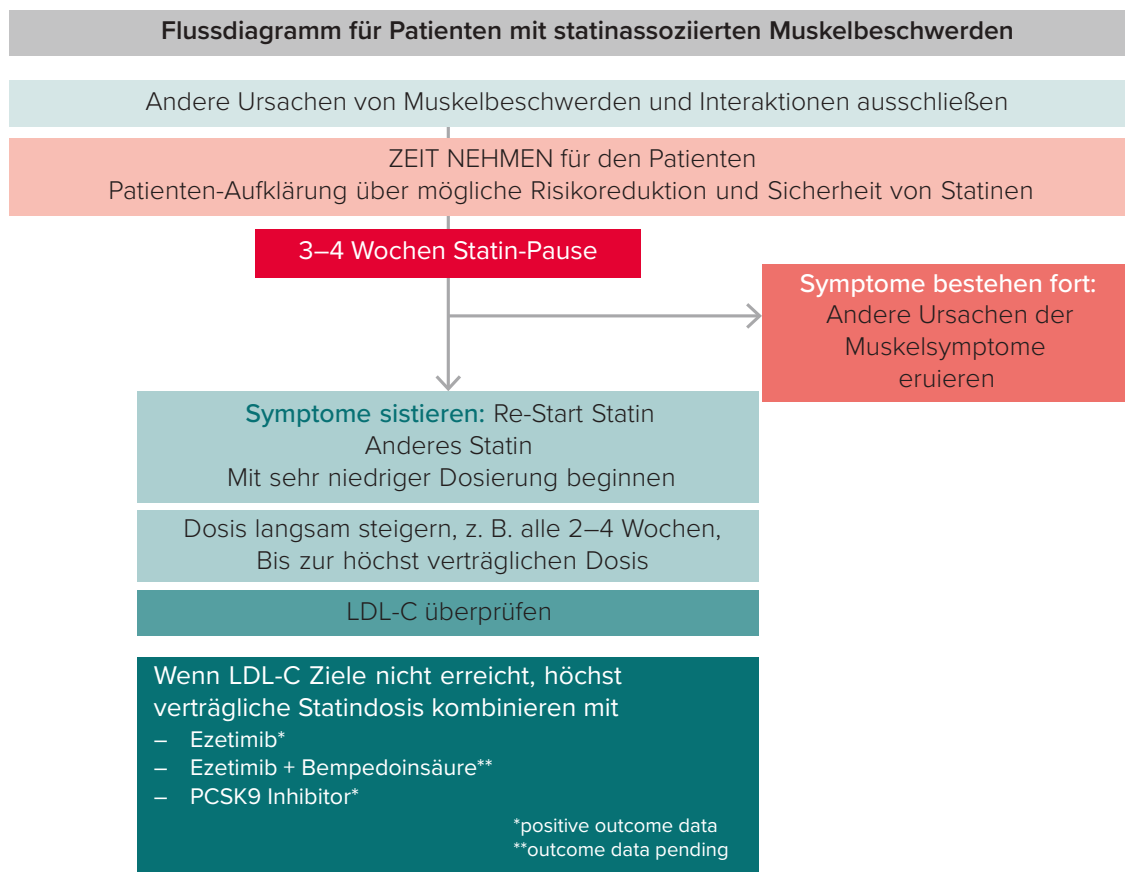


**Abb. 2** Vorgehen bei statinassozierten Muskelschmerzen (SAMS)

individuellen LDL-C-Zielwert eine Kombinationstherapie indiziert. Nocebo-Effekte können auf Placebos (Vitamine, Enzyme, Omega-3-Fettsäuren u. ä.) ansprechen – von dieser Strategie raten die Fachgesellschaften jedoch begründet ab [14].

#### Merke

**Die Mehrheit der berichteten Statin-assoziierten Muskelsymptome ist nicht durch die Statine bedingt. Die Diagnose erfordert Zeit für den Patienten und in vielen Fällen eine lipidsenkende Kombinationstherapie.**

Zahlreiche offene Fragen zu den Charakteristika und zur Prognose von Patienten mit SAMS erschweren aktuell die Versorgung der Patienten mit SAMS. Um diese Fragen zu beantworten, haben die Autoren dieser Arbeit eine prospektive Register-Studie initiiert (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04 975 594).

#### Stellenwert der Statine in der Lipidtherapie

Die Basis der lipidsenkenden Therapie ist der Lebensstil, insbesondere das Nichtrauchen und körperliche Aktivität, zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos (Abb. 3). Statine stellen vor dem Hintergrund der eindeutigen Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit dann die Basis der medikamentösen lipidsenkenden Therapie dar. Bei Neuverschreibungen sollten synthetische Statine (Atorvastatin oder Rosuvastatin) eingesetzt werden. Eine Verdoppelung der Statin-Dosis führt

aufgrund der kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase zu einer ca. 6 %-igen zusätzlichen Senkung des LDL-C (Tab. 1).

#### Merke

**Bei unzureichender LDL-Senkung unter Statinen ist der nächste Schritt die Kombination mit dem Hemmer der intestinalen Cholesterinresorption, Ezetimib.**

Aufgrund der synergistischen Wirkung lassen sich gute Therapieerfolge erzielen. Die Kombination mit Ezetimib führt zu einer 20–30 % zusätzlichen LDL-C-Senkung, d. h. sie ist effektiver als eine Verdoppelung der Statin-Dosis bei oft besserer Verträglichkeit. Dies liegt in der Komplexität des Cholesterin-Metabolismus begründet, d. h. Menschen mit geringer endogener Cholesterinsynthese sind durch eine besonders hohe intestinale Cholesterinresorption gekennzeichnet. Daher ist die LDL-C-Senkung durch Ezetimib besonders effektiv bei Menschen, die auf Statine weniger gut ansprechen. Kommt es unter der Kombination von Statin mit Ezetimib nicht zu einer Senkung der LDL-C, liegt ein Problem der Einnahmetreue vor. Die LDL-C-senkende Wirksamkeit ist besser bei Verordnung eines Kombinationspräparates.

Weitere Kombinationsmöglichkeiten zur LDL-C Senkung stehen mit der Bempedoin-Säure und den PCSK9-Hemmern zur Verfügung.

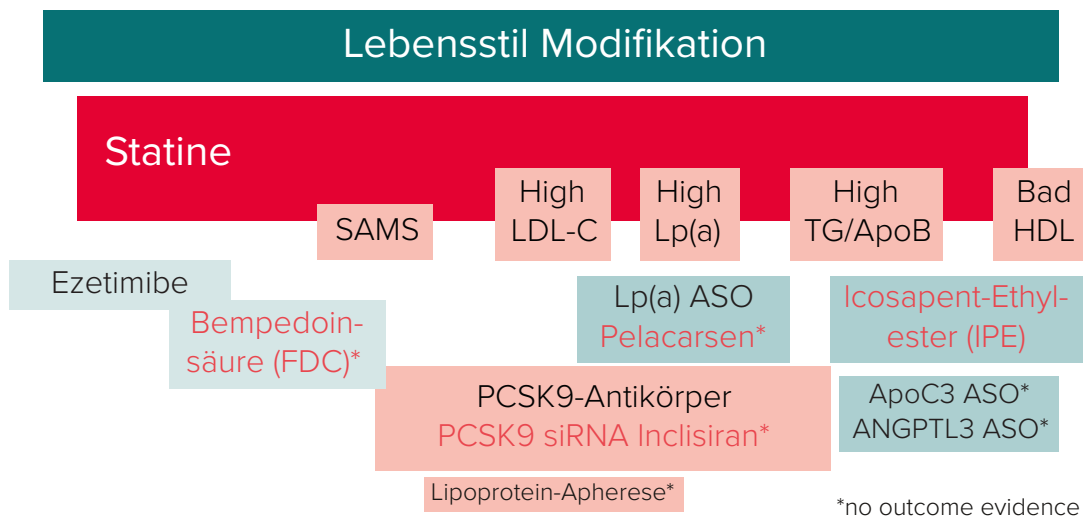


**Abb. 3** Individualisierte Kombinationstherapie zur Therapie von Dyslipidämien. Auf der Basis von Lebensstil und Statinen stehen für unterschiedliche Risiko-Konstellationen und lipidologische Pathologien individualisierte Kombinationsmöglichkeiten zur optimalen Risiko-Reduktion zur Verfügung.

#### Merke

Die moderne Lipid-Therapie basiert auf individuellen Kombinationstherapien. Für viele der vielversprechenden neuen Optionen müssen die Wirksamkeit auf klinische Endpunkte und vor allem die Langzeit-Sicherheit jedoch noch belegt werden.

Für die Zukunft besteht die begründete Vision einer individualisierten Lipid-Therapie, ähnlich wie wir es aus dem Bereich der arteriellen Hypertonie oder des Diabetes mellitus kennen (Abb. 3).

### KERNAUSSAGEN

- LDL-C ist ein kausaler Risikofaktor. Die Reduktion von LDL-C mit Statinen führt proportional zur erreichten absoluten LDL-C-Senkung, zu einer dauerhaften LDL-Senkung und somit zu einer Verringerung des kardiovaskulären Risikos ohne unteren Grenzwert.
- Wirksamkeit und Sicherheit der Statine sind über Jahrzehnte dokumentiert.
- Die Senkung des LDL-C durch Statine führt zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion von ca. 25% pro 1 mmol/l (40 mg/dl) pro Jahr.
- Zur Diagnose einer Statin-Intoleranz bedarf es viel Zeit für eine gründliche Anamnese und der Re-Exposition mit verschiedenen niedrigdosierten Statinen. Ein Statin-Intoleranz-Register wird weitere Fragen auf diesem wichtigen Gebiet beantworten.
- Die Lipid-Therapie entwickelt sich – ähnlich der Therapie der arteriellen Hypertonie – auf der Basis von Statinen hin zum Einsatz einer individualisierten Kombinationstherapie.

---

## Interessenkonflikt

UL: Honorare von Amgen, Daiichi, MSD, Novartis, Sanofi

OW: Honorare für Vorträge und AdBoards von AMGEN, SANOFI, AMARIN, Novo Nordisk, Fresenius, Hexal, Akcea Therapeutics, Berlin-Chemie, Pfizer

UK: Honorare für Vortragstätigkeiten und Advisory Boards von Fresenius Medical Care, Daiichi Sankyo, Amgen und der Synlab Academy

US: Vortags- und Beratertätigkeit für Amgen, Berlin Chemie, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Sanofi Aventis

---

## Autorinnen und Autoren

### Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am UK Leipzig. Medizinstudium in Bochum und Hamburg. Facharztausbildung an der Klinik für Innere Medizin III des UKs des Saarlandes: FA für Innere Medizin 2003, Kardiologie 2005, Angiologie 2007 und Internistische Intensivmedizin 2009, Habilitation 2004, Professur für Klinisch-Experimentelle Medizin 2008. Seit 2017 W3-Professur für Kardiologie der Universität Leipzig.

## Literatur

1. Schwabe U, Ludwig WD Hrsg Arzneiverordnungsreport 2020. 1. Aufl. Berlin: Springer; 2020
2. Custodis F, Laufs U. [LDL-Cholesterol – Is there an “LDL hypothesis”?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 761–764. doi:10.1055/s-0041-102254
3. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res* 2017; 120: 229–243. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
4. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 684–691. doi:10.1016/s0735-1097(97)00537-8
5. Eschenhagen T, Laufs U. Statins Do More Than Lower Cholesterol-Depending on What You Eat? *Circulation* 2021; 143: 1793–1796. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054183
6. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
7. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2013; 310: 2451–2452. doi:10.1001/jama.2013.281348
8. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36: 2425–2437. doi:10.1093/eurheartj/ehv157
9. Gencer B, Marston NA, Im K et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396: 1637–1643. doi:10.1016/S0140-6736(20)32332-1
10. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL et al. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. *JAMA* 2020; 324: 68–78. doi:10.1001/jama.2020.7848
11. Giral P, Neumann A, Weill A et al. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J* 2019; 40: 3516–3525. doi:10.1093/eurheartj/ehz458
12. Laufs U, Scharnagl H, Halle M et al. Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 748–755. doi:10.3238/arztebl.2015.0748
13. Wood FA, Howard JP, Finegold JA et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med* 2020; 383: 2182–2184. doi:10.1056/NEJMc2031173
14. Strokes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043

---

### Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner

Oberarzt an der Klinik für Innere Medizin I, Tätigkeitsschwerpunkte: Interventionelle Kardiologie, Angiologie und spezielle internistische Intensivmedizin. Zertifizierter interventioneller Kardiologe (DGK). Derzeitiger Präsident der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie (DGFF). Forschungsschwerpunkte: Cholesterinstoffwechsel und kardiovaskuläres Risiko.

### Dr. med. Ursula Kassner

Oberärztin an der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin (einschl. Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel), Charité – Universitätsmedizin Berlin.

### Dr. med. Ulrike Schatz

Fachärztin für Innere Medizin, Diabetologie, Lipidologie (DDG; DGFF). Funktionsoberärztin an der Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum, Technische Universität Dresden.

---

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

Klinik und Poliklinik für Kardiologie Universitätsklinikum Leipzig

Liebigstr. 20

04103 Leipzig Deutschland

[Ulrich.Laufs@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Ulrich.Laufs@medizin.uni-leipzig.de)



# Therapieoptionen zur LDL-C-Senkung zusätzlich zu Statinen

Oliver Weingärtner<sup>1</sup>, Nikolau Marx<sup>2</sup>, Gerald Klose<sup>3</sup>, Ulrich Laufs<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena

<sup>2</sup> Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Aachen

<sup>3</sup> Facharztpraxis für Innere Medizin, Gastroenterologie und Kardiologie Beckenbauer & Maierhof, Bremen

<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Die aktuellen Leitlinien für Dyslipidämie heben Statine als Eckpfeiler der pharmakologischen Lipidsenkungstherapie hervor. Ezetimib, PCSK9-Antikörper sowie Bempedosäure und Inclisiran sind neu verfügbare Optionen zur weiteren Senkung des LDL-C. Da die moderne Lipidsenkungstherapie durch einen individuellen „Treat-to-Target“-Ansatz gekennzeichnet ist, soll dieser Beitrag zu einem besseren Verständnis des Cholesterinstoffwechsels beitragen, um den rationalen Einsatz früher individualisierter Kombinationstherapien zu unterstützen.

## Einleitung

Fettstoffwechsel-Störungen sind der wichtigste und am besten modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktor [1]. Daher sind eine frühe Diagnostik und eine individuelle, am LDL-C-Zielwert orientierte Behandlung entscheidend für eine optimale Therapie. Internisten und Allgemeinmedizinern im niedergelassenen Bereich kommt dabei eine Schlüsselrolle für die leitliniengerechte Therapie zu. Statine stellen die Basis einer medikamentösen Therapie dar. Im Rahmen der Stufentherapie wird durch Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren eskaliert. Für Patienten mit besonderen Risikokonstellationen kommt eine Therapie mit Fibraten oder Anionen-Austauscher-Harzen infrage. Dieser Übersichtsartikel fasst die aktuelle Datenlage zur klinischen Pharmakologie, Wirksamkeit, Nebenwirkungen und speziellen Therapie-Situationen der LDL-senkenden Kombinationstherapie „on top“ zu Statinen zusammen.

## Hintergrund

Die Empfehlungen für das Management von Dyslipidämien wurden 2019 von der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) aktualisiert und von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) kommentiert [2, 3]. Grundlegend sind dabei die Modifikation des Lebensstils, der Einsatz von Statinen als erste und wichtigste medikamentöse Option zur Therapie-Einleitung und die Bedeutung der frühen Diagnostik und der zielwertorientierten Therapie [4]. Neuere Daten aus prospektiven, randomisierten, klinischen Studien haben zu wesentlichen Änderungen der Empfehlungen geführt. So zeigte sich für den Cholesterin-Resorptionshemmer Ezetimib und die PCSK9-Antikörper Evolocumab und Alirocumab, dass eine zusätzliche Therapie zu Statinen zu einer weiteren Absenkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) und einer weiteren signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignis-

## Abkürzungen

|                     |                                       |
|---------------------|---------------------------------------|
| <b>ACL</b>          | ATP-Citrat-Lyase                      |
| <b>ACVL1</b>        | very long chain acyl-CoA Synthase     |
| <b>ASO</b>          | antisense Oligonukleotide             |
| <b>ALT</b>          | Alanin-Aminotransferase               |
| <b>CK</b>           | Kreatinkinase                         |
| <b>DGK</b>          | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie |
| <b>EAS</b>          | European Atherosclerosis Society      |
| <b>ESC</b>          | European Society of Cardiology        |
| <b>LDL-C</b>        | Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin   |
| <b>Lp(a)</b>        | Lipoprotein(a)                        |
| <b>mRNA</b>         | messenger RNA                         |
| <b>NPC1L1</b>       | Niemann-Pick-C1-like 1-Protein        |
| <b>siRNA</b>        | small interfering RNA                 |
| <b>TG</b>           | Triglyzerid                           |
| <b>TRL-Remnants</b> | TG-reiche Lipoprotein-Remnants        |

raten führt [5–7]. Die erneute Absenkung der Zielwerte in der revidierten Fassung der Leitlinie trägt dieser neuen Evidenz Rechnung. Darüber hinaus werden die frühe Diagnostik und die Einleitung einer am individuellen Zielwert orientierten Therapie betont. Durch ein frühes Screening sollen Hochrisikopatienten früher entdeckt und therapiert werden. Die Reduktion der „Cholesterin-Lebensjahre“ – vergleichbar den „Pack Years“ beim Rauchen – ist paradigmatisch.

## Therapie nach Risiko

Bei Menschen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung erfolgt die Bestimmung des individuellen Risikos mit dem überarbeiteten SCORE2/OP-System [8]. Der Risiko-Score gibt abhängig von Nicht-HDL-Cholesterin, Alter, Geschlecht, Blutdruck und Raucherstatus das 10-Jahres- Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis an.

**Tab. 1 Fünf Risiko-Kategorien (modifiziert nach [2])**

| Risiko    | Definition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niedrig   | <ul style="list-style-type: none"> <li>SCORE &lt;1%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Moderat   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Junge Patienten (DM Typ 1 &lt;35 Jahre; DM Typ 2 &lt;50 Jahre) mit DM-Dauer &lt;10 Jahre, ohne andere Risikofaktoren;</li> <li>SCORE ≥ 1 % und &lt;5%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hoch      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Personen mit stark erhöhten Einzelrisikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>TG &gt;8 mmol/l (&gt;310 mg/dL)</li> <li>LDL-C &gt;4,9 mmol/l (&gt;190 mg/dL)</li> </ul> </li> <li>oder Blutdruck ≥ 180/110 mmHg</li> <li>Patienten mit FH ohne andere Hauptrisikofaktoren</li> <li>Patienten mit DM ohne Zielorganschäden <ul style="list-style-type: none"> <li>mit DM-Dauer ≥ 10 Jahre</li> <li>oder einem anderen zusätzlichen Risikofaktor</li> </ul> </li> <li>Moderate CNI (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>SCORE ≥ 5% und &lt;10%</li> </ul> |
| Sehr hoch | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dokumentierte ASCVD (klinisch/Bildgebung)</li> <li>DM mit Zielorganschäden oder mindestens drei Hauptrisikofaktoren oder frühes Auftreten von DM Typ 1 von langer Dauer (&gt;20 Jahre)</li> <li>Schwere CNI (eGFR &lt;30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>SCORE ≥ 10%</li> <li>FH mit ASCVD oder mit einem anderen Hauptrisikofaktor</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          |

TG: Triglyzeride, FH: familiäre Hyperlipoproteinämie, DM: Diabetes mellitus, CNI: chronische Niereninsuffizienz, eGFE: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, SCORE: systematic coronary risk estimation

**Tab. 2 Fünf Risiko-Kategorien (modifiziert nach [2])**

| Risiko    | Zielwerte                                     |            |                         | Empfehlungsgrad |
|-----------|-----------------------------------------------|------------|-------------------------|-----------------|
|           | LDL-C                                         | ApoB       | Nicht-HDL-C             |                 |
| Sehr hoch | ≥50%-ige Reduktion und <1,4 mmol/l (55 mg/dl) | <65 mg/dl  | <2,2 mmol/l (85 mg/dl)  | 1A              |
| Hoch      | ≥50%-ige Reduktion und <1,8 mmol/l (70 mg/dl) | <80 mg/dl  | <2,6 mmol/l (100 mg/dl) | 1A              |
| moderat   | <2,6 mmol/l (100 mg/dl)                       | <100 mg/dl | <3,4 mmol/l (130 mg/dl) | 2a A            |
| niedrig   | <3,0 mmol/l (116 mg/dl)                       | -          | -                       | 2b A            |

Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren definieren Personen mit einem sehr hohen Risiko, für die SCORE nicht gilt:

- klinisch relevante Atherosklerose (koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre bzw. periphere arterielle Verschlusskrankung),
- Diabetes mellitus,
- Niereninsuffizienz,
- familiäre Hyperlipoproteinämie,
- Gesamtcholesterin > 310 mg/dl,
- LDL-C > 190 mg/dl,
- Blutdruck > 180/110 mmHg.

Auf dem Boden der Risikobestimmung erfolgt die Eingruppierung in unterschiedliche Risikogruppen (niedrig, moderat, hoch, sehr hoch) mit einem individuell anzustrebenden

LDL-C-Zielwert (**Tab. 1-3**). Für Patienten mit einem erneuten Ereignis innerhalb von 2 Jahren – der Risikokategorie „extrem hoch“ – wird mit einem Evidenzgrad IIb B der LDL-Zielwert von 40 mg/dl (1,0 mmol/l) empfohlen.

## Therapie

### Lebensstil-Modifikation

Grundlegendes Prinzip der ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinie ist, dass jede LDL-C-senkende Maßnahme das kardiovaskuläre Risiko senkt [2]. Eine Ausnahme stellen die weiterhin empfohlenen Phytosterine dar [3]. Phytosterine senken LDL-C um ca. 10 %. Aktuelle genetische Analysen zeigen jedoch, dass Phytosterine „per se“ atherogen sind und ca. 40 % des Cholesterinrisikos ausmachen [9]. Ob die geringe LDL-C-Senkung daher den schädlichen Effekt der Phytosterine aufhebt, ist zu bezweifeln [3, 10].

**Tab. 3** LDL-C, Nicht-HDL-C und ApoB Zielwerte nach Risikogruppen. Die Interventionsstrategien werden nach Risikogruppe vorgenommen (modifiziert nach [2]).

| Kardiovaskuläres Gesamtrisiko | Unbehandelte LDL-C-Spiegel in mmol/l, mg/dl |                                            |                                            |                                            |                                            |                 |
|-------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|
|                               | <1,4 (55)                                   | 1,4-1,7 (55-67)                            | 1,8-2,5 (68-99)                            | 2,6-3,0 (100-116)                          | 3,0-4,8 (116-189)                          | ≥4,9 (190)      |
| Niedrig                       | LS-Beratung                                 | LS-Beratung                                | LS-Beratung                                | LS-Beratung                                | LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt | LS-Änderung, PT |
| Mittel                        | LS-Beratung                                 | LS-Beratung                                | LS-Beratung                                | LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt | LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt | LS-Änderung, PT |
| Hoch                          | LS-Beratung                                 | LS-Beratung                                | LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt | LS-Änderung, PT                            | LS-Änderung, PT                            | LS-Änderung, PT |
| Sehr hoch                     | LS-Beratung                                 | LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt | LS-Änderung, PT                            | LS-Änderung, PT                            | LS-Änderung, PT                            | LS-Änderung, PT |

LS: Lebensstil, PT: Pharmakotherapie

#### Zusatzinfo

Der Plasma-Cholesterinspiegel wird reguliert durch endogene Cholesterin-Biosynthese und intestinale Cholesterin-Aufnahme. Unterschiede in der individuellen, genetisch regulierten Cholesterin-Homöostase führen zu unterschiedlicher Effektivität von diätetischen Maßnahmen (**Abb. 1**). Menschen mit hoher intestinaler Cholesterin-Aufnahme profitieren mehr von diätetischen Maßnahmen, während Menschen mit hoher endogener Cholesterin-Biosynthese nur geringe Effekte erzielen können.

#### Vor Beginn einer lipidsenkenden Therapie

Vor Einleitung einer LDL-C-senkenden Therapie sollten mindestens 2 Messungen im Abstand von 1-12 Wochen durchgeführt werden. Ausnahme sind Zustände, bei denen eine sofortige medikamentöse Behandlung empfohlen wird, wie beispielsweise bei Patienten mit sehr hohem Risiko und bei akutem Koronarsyndrom. Nach Beginn der Therapie soll LDL-C in 8 ± 4 Wochen kontrolliert werden. Nach Anpassung der Therapie sollten die Lipidwerte in 8 ± 4 Wochen bestimmt werden, bis der individuelle LDL-C-Zielwert erreicht ist. Nach Erreichen des LDL-C-Zieles ist eine weitere jährliche Kontrolle ausreichend. Außerdem sollten Leberenzyme (ALT – Alanin-Aminotransferase) einmal vor Therapie und in 8-12 Wochen nach Therapiebeginn und nach Dosiserhöhung kontrolliert werden. Weitere ALT-Kontrollen sind nicht erforderlich (außer, wenn klinisch ein Hinweis auf Lebererkrankung auftritt und bei einer Therapie mit Fibraten). Wenn ALT > 3 × oberer Referenzwert ansteigt, wird empfohlen, die lipidsenkende Therapie abzubrechen oder die Dosis zu reduzieren und in 4-6 Wochen die Werte nochmal zu kontrollieren. Patienten mit der häufigen Komorbidität einer Steatosis hepatis profitieren von einer LDL-C-Senkung, d. h. bei diesen Patienten sollen Statine nicht abgesetzt werden. Die Kreatin-

**Tab. 4** Therapiestrategien bei CK-Erhöhung unter Statintherapie (Tab. basiert auf Daten aus [2])

| CK   | Klinik         | Therapiestrategie                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| >10x |                | Therapie abbrechen, Nierenfunktionsüberprüfung, CK-Kontrolle alle 2 Wochen                                                                                                                                                                                           |
|      | Keine Symptome | Therapie fortsetzen<br>CK alle 2-6 Wochen kontrollieren                                                                                                                                                                                                              |
| <10x | Symptome       | Therapie abbrechen bei CK-Normalisierung erneut Therapieversuch mit niedrig-dosiertem Statin                                                                                                                                                                         |
|      | Keine Symptome | Therapie fortsetzen<br>CK prüfen<br>nach Symptomen fragen                                                                                                                                                                                                            |
| <4x  | Symptome       | Symptome und CK regelmäßig kontrollieren; wenn Symptome anhaltend, Therapie abbrechen, Symptome nach 6 Wochen neu bewerten<br>Wiederaufnahme mit einem Statin bewerten<br>niedrigdosierte Therapie erwägen (jeden 2. Tag oder 1x/2x wöchentlich oder in Kombination) |

kinase (CK) soll ebenfalls vor Beginn der Therapie bestimmt werden – eine weitere Kontrolle ist nur bei Patienten, die eine Myalgie entwickeln, erforderlich. Die CK-Kontrollstrategie ist in der **Tab. 4** zusammengefasst.

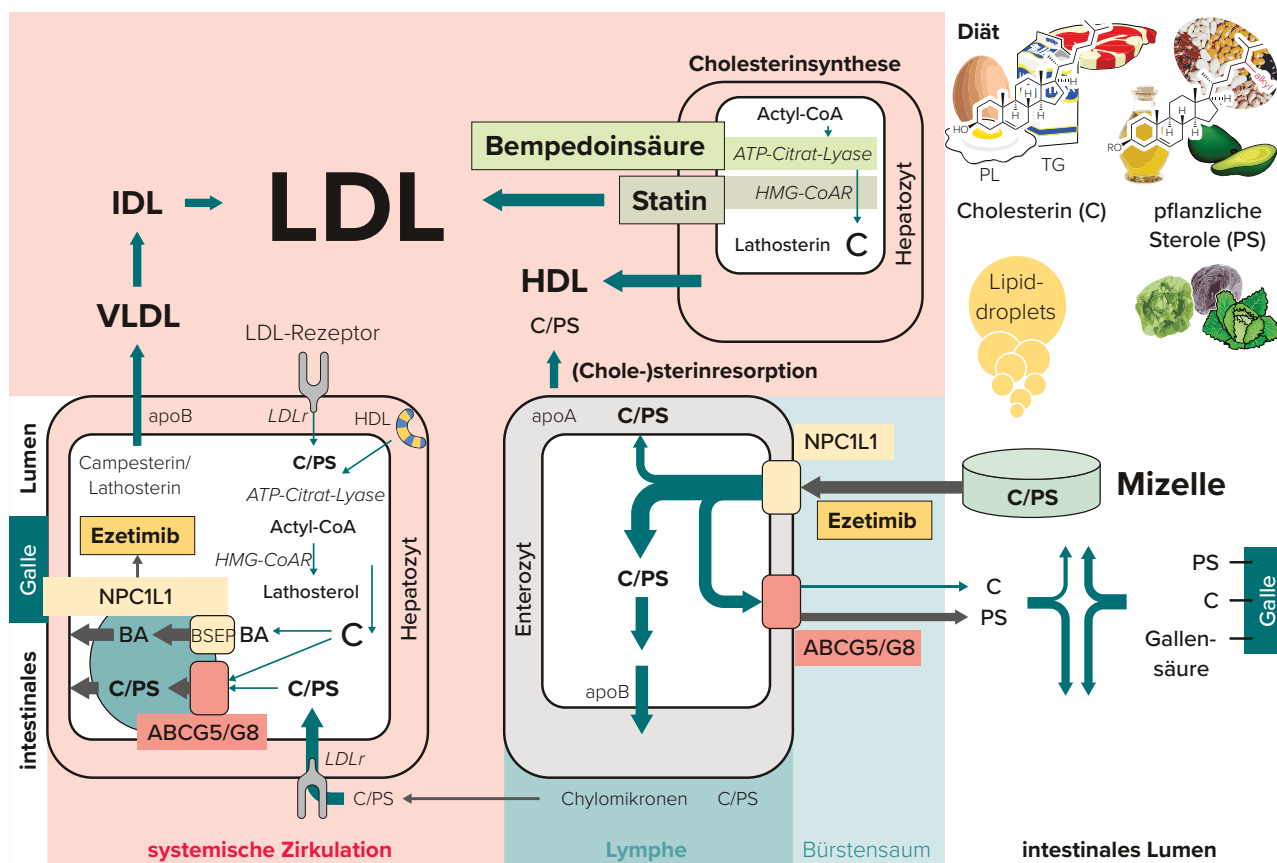


**Abb. 1** Sterolmetabolismus. Gallensäuren (BA), die aus Cholesterin synthetisiert werden, emulgieren Cholesterin (C) und pflanzliche Sterole (PS) in Mizellen. Über Nieman-Pick C1-like 1 (NPC1L1) werden Cholesterin und pflanzliche Sterole in den Enterozyten aufgenommen. Über ABCG5/8 werden pflanzliche Sterole größtenteils wieder in das Intestinum abgeführt. Über Chylomikronen werden Cholesterin und nur noch geringe Mengen pflanzlicher Sterole den Hepatozyten geführt. Im Hepatozyten werden Cholesterin und pflanzliche Sterole teilweise wieder über ABCG5/8 über die Gallensäuren ins Intestinum abgeführt, aber auch über NPC1L1 rückresorbiert (Ezetimib hemmt die Aufnahme von Cholesterin und pflanzlichen Sterolen im Enterozyten und im Hepatozyten über NPC1L1). Gleichzeitig findet im Hepatozyten aus Acetyl-CoA über die ATP-Citrat-Lyase (gehemmt durch Bempedoinsäure) und die HMG-CoA-Reduktase (gehemmt durch Statine) ein Großteil der endogenen Cholesterinsynthese statt. Der hepatische Sterol-Pool setzt sich zusammen aus resorbierten Sterolen und endogen synthetisiertem Cholesterin. In der Gallenblase werden Gallensäuren, Cholesterin und pflanzliche Sterole teilweise gesammelt und ins Intestinum abgeführt. Über VLDL, IDL und vor allem über LDL werden Cholesterin sowie pflanzliche Sterole in der systemischen Zirkulation transportiert und lagern sich in atherosklerotischen Plaques ab.

### Statine

Hochpotente Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin) senken in mittlerer Dosierung (40 mg bzw. 20 mg) LDL-C um 50 % [4]. Eine Verdopplung der Statindosis erreicht lediglich eine 6 %ige weitere LDL-C-Senkung. Dabei gibt es eine große interindividuelle Variabilität in Bezug auf die LDL-C-Senkung, die von der individuellen Cholesterin-Homöostase abhängt [11, 12]. Patienten mit hoher endogener Cholesterin-Biosynthese sprechen gut auf Statine an. Menschen mit hoher Cholesterin-Resorption sprechen besser auf Ezetimib an [11].

### Merke

**Statine sind die Basistherapie einer medikamentösen LDL-C-Senkung. Hochpotente Statine können eine LDL-C-Senkung über 50 % erreichen. Eine Verdopplung der Statindosis reduziert LDL-C um lediglich 6 %.**

### Ezetimib

Ezetimib hemmt die intestinale Sterol-Aufnahme über das Niemann-Pick-C1-like 1-Protein (NPC1L1) in der apikalen Membran der Enterozyten [13]. Durch die pharmakologische Hemmung von NPC1L1 wird die Aufnahme von Cholesterin

durchschnittlich um ca. 20 % und die der Phytosterine um ca. 50 % reduziert [14]. Vergleichbar zu Statinen ist jedoch die individuelle Variabilität in Bezug auf LDL-C-Senkung – abhängig von der Cholesterin-Homöostase – sehr unterschied-

### Hintergrund

Wird durch ein Statin oder durch Bempedoinsäure die endogene Cholesterin-Biosynthese gehemmt, so erhöht sich die intestinale Cholesterin-Resorption. Wird durch Ezetimib die intestinale Cholesterin-Resorption gehemmt, so erhöht sich umgekehrt die endogene Cholesterin-Biosynthese. Gaschromatografische Analysen ermöglichen die Messung der Vorläufer der endogenen Cholesterin-Biosynthese, wie z. B. Lathosterin, oder der Phytosterine, die Marker für die intestinale Cholesterin-Resorption darstellen. Die regulatorischen Feedbackmechanismen der Cholesterin-Homöostase verdeutlichen die besondere Effektivität einer Kombinationstherapie eines hochpotenten Statins bzw. der Bempedoinsäure mit Ezetimib. Die effektivere LDL-C-Senkung von Bempedoinsäure „on top“ zu Ezetimib im Vergleich zur Kombination mit einem Statin verdeutlicht diesen Sachverhalt. Durch die generisch verfügbare Kombinationstherapie eines hochpotenten Statins mit Ezetimib kann eine LDL-C-Senkung über 70 % erreicht werden.

unter PCSK9-Antikörpertherapie

ohne PCSK9-Antikörpertherapie

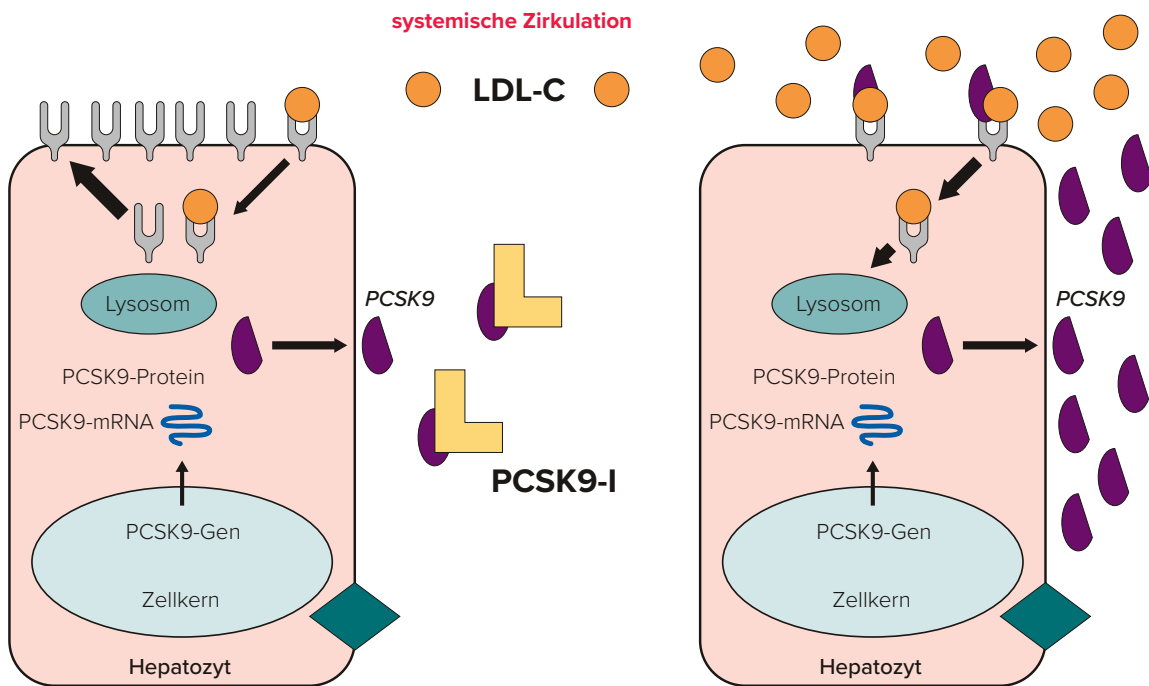


**Abb. 2** Extrazelluläre Wirkung einer PCSK9-Antikörpertherapie. PCSK9-Proteine werden durch PCSK9-Antikörper im Plasma gebunden und ausgeschieden. Durch die vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren kommt es zur verbesserten Aufnahme von LDL-Partikeln mit konsekutiver LDL-C-Senkung.

unter Inclisirantherapie

ohne Inclisirantherapie

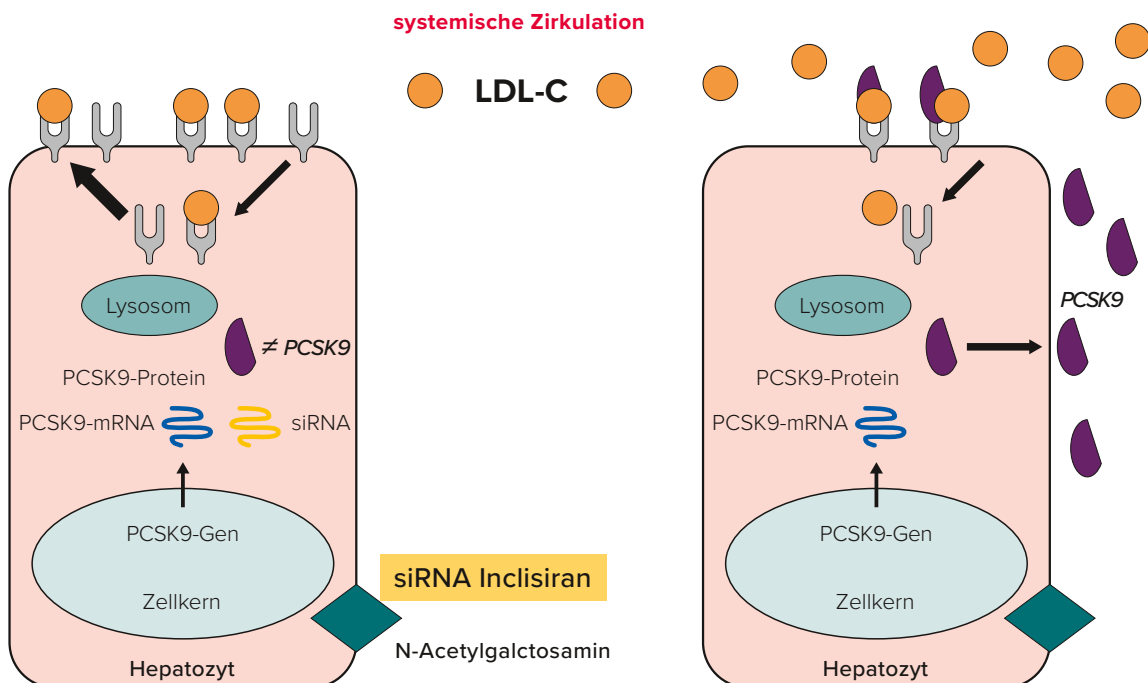


**Abb. 3** Intrazellulärer Wirkungsmechanismus von Inclisiran. Die siRNA Inclisiran wird über N-Acetylgalactosamin in den Hepatozyten aufgenommen und führt dort zur Spaltung komplementärer RNA (messenger RNA) – dadurch wird die intrazelluläre Produktion von PCSK9 reduziert. Durch verminderte LDL-Rezeptorkontakte mit PCSK9 kommt es zur vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren und zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-Partikeln mit konsekutiver LDL-C-Senkung.

## Therapieeskalation zur LDL-C Zielwerterreichung

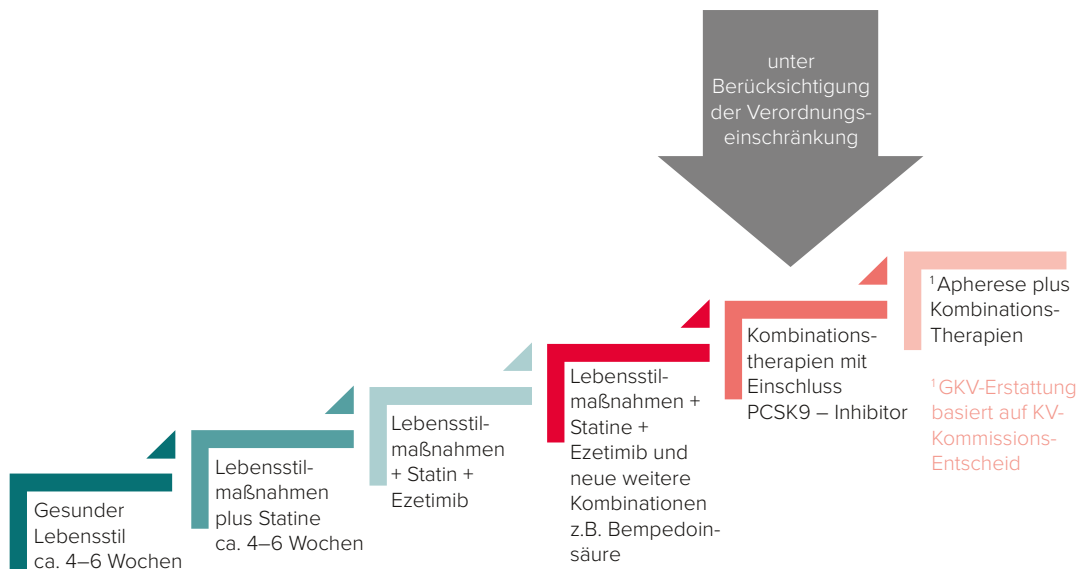


**Abb. 4** Therapie-Eskalation zur LDL-C-Zielwerterreichung. Lipidsenkende Therapie-Eskalation zur LDL-C-Zielwerterreichung nach EAS/ESC-Leitlinien (Abb. basiert auf Daten aus [2]).

lich [15]. IMPROVE-IT zeigt einen klaren Nutzen von Ezetimib „on top“ zu Simvastatin bei akutem Koronarsyndrom [5]. Weitere Analysen von IMPROVE-IT und EWTOPIA-75 zeigen u. a. eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren [16], nach aortokoronarer Bypass-Operation [17, 18], nach ischämischem Schlaganfall [18] und bei Patienten über 75 Jahre [19]. Insbesondere die Subgruppenanalyse der Patienten über 75 Jahre in IMPROVE-IT sowie EWTOPIA verdeutlicht den Nutzen einer Cholesterin-Resorptionshemmung bei Menschen über 75 Jahre [20, 21]. Hierfür sind wahrscheinlich Veränderungen im Cholesterin-Metabolismus verantwortlich, die mit zunehmendem Alter zu einer Abnahme der endogenen Cholesterin-Biosynthese und einer Zunahme der Cholesterin-Resorption führen. Je niedriger die endogene Cholesterin-Biosynthese, je höher die intestinale Cholesterin-Resorption, desto effektiver die Therapie mit Ezetimib. Durch die inzwischen auch generisch erhältliche Kombination eines hochpotenten Statins mit Ezetimib erreicht man eine LDL-C-Senkung über 70 % [2]. Insbesondere die Fix-Dose-Kombination ist durch den „dualen Ansatz“ besonders effektiv und zeichnet sich durch eine stärkere LDL-C-Senkung mit hoher Adhärenz aus [22]. Vor dem Hintergrund der Atherogenität der Phytosterine, der verschärften Zielwerte und einer zunehmend individualisierten Lipidtherapie ist generell ein vermehrter Einsatz von Ezetimib zu empfehlen [10].

### Bempedoinsäure

Seit November 2020 ist Bempedoinsäure in der Bundesrepublik Deutschland erhältlich. Bempedoinsäure ist – vergleichbar mit Statinen – ein Hemmer der Cholesterin-Biosynthese. Bempedoinsäure hemmt die ATP-Citrat-Lyase (ACL), ein Enzym der endogenen Cholesterin-Biosynthese – ein Schritt vor der HMG-CoA-Reduktase. Die Bempedoinsäure wirkt als „pro-drug“ und wird über die „Very long Chain Acyl-CoA Synthase“ (ACVL1) in den aktiven Metaboliten überführt [23, 24]. Da dieses Enzym nur in Hepatozyten vor-

liegt, wird die Bempedoinsäure nur dort in den aktiven Metaboliten überführt. Aufgrund der spezifischen Wirkung kann z. B. bei bestehender Statin-assoziiierter Myopathie mit diesem neuen LDL-C-senkenden Ansatz die Cholesterin-Biosynthese reduziert werden. Im Studienprogramm CLEAR, das ca. 4000 Patienten untersucht, senkt Bempedoinsäure LDL-C „on top“ zu Statinen um ca. 15 % [23], in Kombination mit Ezetimib um knapp 24 % [25]. Bei Patienten ohne Statine oder mit geringer Statindosierung, z. B. aufgrund von Statin-Intoleranz, senkt Bempedoinsäure das LDL-C um ca. 15 % in der Monotherapie und um ca. 40 % in der Kombination mit Ezetimib [26]. Auch hier ist der duale LDL-C-senkende Ansatz besonders effektiv. Der Einsatz von Bempedoinsäure ist daher in der Fixkombination mit Ezetimib besonders sinnvoll. Harte kardiovaskuläre Ereignisse werden aktuell in CLEAR-Outcomes untersucht und für 2023 erwartet. Bempedoinsäure sollte bei Patienten mit Gicht nicht verordnet werden. Im Unterschied zu Statinen besteht kein negativer Effekt auf die Glukosetoleranz, insbesondere bei Patienten mit Diabetes und Prä-Diabetes.

### Merke

**Eine Statintherapie sollte bei unzureichender LDL-C Senkung mit Ezetimib eskaliert werden. Patienten, die nicht gut auf Statine ansprechen, zeigen ein besseres Ansprechen auf Ezetimib. Bempedoinsäure sollte als Kombinationspräparat mit Ezetimib eingesetzt werden.**

### Anionen-Austauscher-Harze und Gallensäure-Sequestranten

Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam werden nicht resorbiert und wirken ausschließlich im Darmlumen. Cholestyramin und Colestipol sind mit häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert, die unter Colesevelam seltener auftreten. Sie senken LDL-C um bis zu ca. 30 %. Colesevelam ist am besten verträglich. Colesevelam bindet als nicht resorbierbares Polymer Gallensäuren im Darm und hemmt

ihre Rückresorption. Die konsekutive erhöhte Synthese von Gallensäuren durch die Leber führt über eine erhöhte Clearance von Cholesterin zu einer Senkung von LDL-C-Serumkonzentrationen. Insbesondere durch eine Kombination mit Statinen und Ezetimib kann dadurch eine weitere LDL-Senkung erreicht werden. Daten zu harten klinischen Endpunkten liegen jedoch nicht vor. Colesevelam sollte nur in Einzelfällen als Reservemittel eingesetzt werden, bei denen durch eine maximal verträgliche Behandlung mit Statinen und Ezetimib keine ausreichende LDL-Senkung erreicht werden kann. Da Obstipation eine häufige Nebenwirkung ist, sollte auf eine ausreichende Trinkmenge geachtet werden.

### Fibrate

Fibrate wirken über Transkriptionsfaktoren, die verschiedene Stufen des Lipid- und Lipoprotein-Stoffwechsels regulieren. Infolgedessen haben Fibrate eine gewisse Wirksamkeit bei der Senkung der Nüchtern-TG-Spiegel (TG: Triglyzeride) sowie der postprandialen TG und der TG-reichen Lipoprotein-Remnants (TRL-Remnants). Fibrate können daher bei einer familiären Hypertriglyzeridämie erwogen werden [27]. Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Fibrate, zusätzlich zu Statinen, ist nicht vorhanden: Es liegen mehrere große Studien ohne Wirksamkeitsbeleg vor, weshalb für Patienten mit hohem Risiko und erhöhten TG (> 220 mg/dl, 2,3 mmol/l) die Therapie mit einem Statin empfohlen wird [2]. Die Indikation für Statine ist die Senkung des lipidbezogenen vaskulären Risikos, die TG selbst werden nur gering gesenkt. Statine können mit Fenofibrat oder Bezafibrat kombiniert werden. Gemfibrozil ist aufgrund des hohen Interaktionspotenzials mit anderen Arzneimitteln obsolet. Aufgrund ihrer schlechten Datenlage kommen Fibrate jedoch nur noch für Ausnahmefälle infrage.

### PCSK9-Inhibition: monoklonale Antikörper und Small interfering RNA

PCSK9-Inhibitoren sind neben hochpotenten Statinen und Inclisiran die stärksten LDL-C-Senker mit einer potenziellen LDL-C Senkung von über 50 %. PCSK9 bindet extrazellulär an den LDL-Rezeptor (Abb. 2). Diese werden mit dem LDL-Cholesterin in die Hepatozyten aufgenommen. Die Beladung mit PCSK9 führt zur Degradation der Rezeptoren, während nicht beladene LDL-Rezeptoren wieder an die Zelloberfläche zurückkehren. Durch PCSK9-Antikörper werden PCSK9-Proteine im Blut abgefangen und ausgeschieden. Dadurch kommt es zur vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten und zu einer Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels. PCSK9-Antikörper werden in 2- bzw. 4-wöchigen Abständen subkutan appliziert.

FOURIER und ODYSSEY [6, 7] zeigen, dass vollhumane PCSK9-Antikörper zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statindosis zu einer LDL-Reduktion um 50–60 % und zu einer Lp(a)-Reduktion von 20 % führen. Die Therapie wird im Allgemeinen gut vertragen. Bei ca. 1–2 % der Patienten kann es im Bereich der Injektionsstelle zu einer lokalen allergischen Reaktion kommen. Durch die aktuell immer noch sehr hohen Preise (Jahres-Therapiekosten im Jahr 2021 pro Patienten für 14-tägige Applikation: ca. 6000 Euro für Evolocumab und Alirocumab) darf diese Wirkstoffklasse zulasten der gesetz-

lichen Krankenkassen nur bei Hochrisikopatienten verordnet werden, und zwar von Ärzten mit folgenden Schwerpunkten der Inneren Medizin: Kardiologie, Angiologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie von speziellen Lipidambulanzen. Eine Weiterverordnung kann dann vom behandelnden Hausarzt erfolgen.

### Merke

**PCSK9-Antikörper sind zusätzlich zu Statinen mit ca. 50–60 % LDL-C-Senkung die stärksten LDL-C-Senker. Sie sind einfach subkutan zu applizieren und insgesamt durch eine gute Verträglichkeit gekennzeichnet.**

### Inclisiran

In den letzten Jahren wurde alternativ zu den monoklonalen Antikörpern PCSK9-siRNA die kleine interferierende RNA Inclisiran entwickelt. Grundlegend für diese Entwicklung war dabei die Erkenntnis, dass Zellen selbst bestimmte RNA-Typen, sog. „microRNA“ (miRNA), „small interfering RNA“ (siRNA) und „antisense Oligonukleotide“ (ASO) bilden, die dazu führen, dass eine bestimmte „messenger RNA“ (mRNA) im Zellstoffwechsel erkannt und abgebaut wird [28]. Dafür ist eine antisense RNA notwendig, die im Zusammenspiel mit weiteren Zellbestandteilen die mRNA, z. B. von PCSK9, erkennt und abbaut. Dieser Prozess wird RNA-Interferenz genannt (Abb. 3).

Bei einem intrazellulären Konzentrationsabfall der antisense RNA steht wieder PCSK9-mRNA zur Verfügung, die PCSK9 produziert und sich negativ auf die Expression von LDL-Rezeptoren auswirkt. Dabei wird die selektive Aufnahme von Inclisiran in Hepatozyten durch Konjugation der siRNA mit N-Acetylgalactosamin erhöht. Zielstruktur von Inclisiran ist die mRNA für PCSK9. Im Hepatozyten führt die siRNA Inclisiran zur Spaltung der komplementären RNA (messenger RNA), dadurch wird die intrazelluläre Produktion von PCSK9 reduziert, die Expression von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten erhöht, vermehrt LDL-Partikel in der Leber aufgenommen und LDL-C gesenkt.

Inclisiran senkt Plasma-LDL-C um ca. 40–50 %. Im Gegensatz zu PCSK9-Antikörpern, die alle 2 bzw. alle 4 Wochen subkutan appliziert werden müssen, wird Inclisiran als einzelne subkutane Injektion z. B. Handlungsbeginn, nach 3 Monaten und anschließend nur noch alle 6 Monate verabreicht. Durch 2 Applikationen jährlich lassen sich somit die LDL-C-Spiegel um ca. 40–50 % senken. Vor dem Hintergrund einer nur unbefriedigenden Adhärenz anderer lipidsenkender Therapien wird die lediglich 2-malige Applikation von Inclisiran pro Jahr als besonderes Merkmal der Therapie gesehen. Die Jahres-Therapiekosten lagen für Inclisiran im Jahr 2021 in Deutschland bei knapp 5500 Euro für 2 Injektionen pro Jahr. Die Verordnung der PCSK9-siRNA ist vergleichbar zu PCSK9-Antikörpern nur einzelnen Fachärzten mit folgenden Schwerpunkten vorbehalten: Kardiologie, Angiologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie speziellen Lipidambulanzen. Die Therapie ist allgemein gut verträglich. Seltene Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sowie geringfügige Erhöhung der Transaminasen.

Im Gegensatz zu den PCSK9-Antikörpern liegen für die PCSK9-siRNA Inclisiran aktuell noch keine Endpunktstudien vor. Das aktuell laufende ORION-Studienprogramm untersucht die Wirkung von Inclisiran auf LDL-C-Senkung und harte klinische Endpunkte; abschließende Ergebnisse werden für 2025 erwartet [29].

### Lipidapherese

Die LDL-Apherese-Behandlung kommt bei Patienten mit heterozygoter und homozygoter familiärer Hyperlipoproteinämie und koronarer Herzerkrankung erst zum Einsatz, wenn alle medikamentösen LDL-C-senkenden Maßnahmen eine nur unzureichende LDL-C-Senkung erreichen [30]. Durch Lipidapherese werden zirkulierende LDL-Partikel extrakorporal entfernt. Die Lipoprotein-Apherese muss i. d. R. 1-mal pro Woche durchgeführt werden. Insbesondere für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie steht in Deutschland neben den medikamentösen Therapieoptionen die LDL-Apherese-Behandlung zur Verfügung. Dies sind Patienten mit einem extrem hohen kardiovaskulären Risiko. Bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie besteht daher schon bei Kindern frühzeitig die Indikation zur Durchführung der extrakorporalen LDL-C-Senkung. Bei dieser ausgeprägten Form der Fettstoffwechsel-Störung ist die LDL-Apherese-Behandlung die einzige effektive Behandlungsmöglichkeit. Hier wird die Indikation fachgesellschaftsübergreifend gestellt. Vor und nach der Apherese kann durch die Bestimmung von LDL-C oder Lipoprotein(a) die Effektivität der Behandlung gemessen werden.

Die LDL-Apherese-Behandlung (alle 1–2 Wochen) kann LDL-C-Plasmaspiegel akut um mehr als 70 % senken. Es gibt verschiedene Methoden, z. B. Kaskadenfiltration oder Lipidfiltration, die Immunadsorption, die Heparin-induzierte LDL-Präzipitation, die Dextransulfat-LDL-Adsorption und die LDL-Hämoperfusion. Bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Lp(a)-Erhöhung konnte in Beobachtungsstudien eine sehr effektive Absenkung von kardiovaskulären Ereignissen durch den Einsatz der Lipidapherese gezeigt werden [31, 30]. Es liegen jedoch keine randomisierten, prospektiven Studien vor, die die Effektivität der Therapie in Bezug auf harte klinische Endpunkte im Vergleich zu einer SHAM-Apherese untersucht haben.

### Stufentherapie auf LDL-C-Zielwerte

Die am individuellen kardiovaskulären Risiko orientierten LDL-C-Zielwerte sollen im Rahmen einer Stufentherapie erreicht werden. Nach der Lebensstilmodifikation sind Statine die Basis dieser medikamentösen Stufentherapie. Zunächst sollte mit einem „hochpotenten“ Statin (Atorvastatin, Rosuvastatin) die Therapie eingeleitet werden. Bei Nicht-Erreichen der Zielwerte soll die Therapie durch Eskalation mit Ezetimib und gegebenenfalls durch PCSK9-Inhibitoren erweitert werden. Aktuell stehen mit der Bempedoinsäure und mit Inclisiran 2 weitere Therapieoptionen zur Verfügung, die das therapeutische Regime erweitern (**Abb. 4**).

### Zielwerterreichung – von der LDL-C-senkenden Stufentherapie zur frühen Kombinationstherapie

Die Zielwerterreichung bei Hochrisikopatienten liegt in aktuellen Analysen europäischer Daten der Da-Vinci-Studie bei knapp 18 % [33]. Schwedische Registerdaten bei Patienten nach einem Myokardinfarkt bestätigen die unzureichende Zielwerterreichung. Eine simulierte Kombinationstherapie mit hochpotentem Statin, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren erreicht bei 92 % die LDL-C-Zielwerte [34]. Mit den neuen therapeutischen Optionen Inclisiran und Bempedoinsäure sollten daher bei allen Hochrisikopatienten die aktuellen Zielwerte für LDL-C erreichbar sein. Nach aktuellen Empfehlungen kommt – analog zu den Therapieprinzipien bei Hypertonus oder Diabetes – eine frühe Kombinationstherapie zum Einsatz [35]. Dabei sind Kombinationspräparate (Statin+ Ezetimib und Bempedoinsäure + Ezetimib) der Einzelgabe der Wirkstoffe überlegen, da die Einnahmetreue durch Reduktion der Tablettenzahl besser ist. Geeignete Kombinationspräparate sind im Jahr 2022 nicht teurer als die Einzelgaben.

#### Merke

**Durch eine Kombinationstherapie lassen sich fast immer die individuellen LDL-C-Zielwerte erreichen. Für Patienten mit besonders hohen LDL-C-Plasmaspiegeln, insbesondere bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, steht die Lipoprotein-Apherese zur Verfügung.**

## KERNAUSSAGEN

- LDL-C ist ein kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Die Reduktion der „Cholesterin-Lebensjahre“ ist paradigmatisch.
- Ein frühes Screening und eine medikamentöse Stufentherapie ermöglichen die individualisierte Zielwerterreichung.
- Die Wirksamkeit von Statinen, Ezetimib und PCSK9-Antikörpern in Bezug auf die LDL-C-Reduktion und Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen wurde in Endpunktstudien belegt.
- Für Bempedoinsäure und PCSK9-siRNA wurde eine Senkung von LDL-C belegt; Endpunktstudien laufen und werden 2023 (Bempedoinsäure) und 2025 (Inclisiran) erwartet.
- Die moderne lipidsenkende Therapie ist – vergleichbar mit der Therapie der arteriellen Hypertonie – eine individualisierte, Zielwert-orientierte Kombinationstherapie.

Auch erschienen in: *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147(15): 1001-1012, DOI: 10.1055/a-1516-2631

### Interessenskonflikt

OW: Honorare für Vorträge und Advisory Boards von: Amgen, Berlin-Chemie, Novo-Nordisk, Novartis, Amarin, Sanofi-Aventis, Fresenius, Hexal, AkceaTherapeutics, Pfizer.

GK: Vortragshonorare von Akcea, Amgen, BMS, Daiichi Sankyo, esanum, Novartis, Sanofi, Sobi und Synlab.

NM hat Vorträge gehalten für Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk; NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, NovoNordisk fungiert.

UL: Vortragshonorare von Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi.

### Autoren

#### Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner

ist Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Jena.

#### Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

ist Direktor der Medizinischen Klinik I am Universitätsklinikum Aachen.

#### Prof. Dr. med. Gerald Klose

ist niedergelassener Arzt für Innere Medizin und Gastroenterologie in der Praxis Beckenbauer & Maierhof, Facharztpraxis für Innere Medizin, Gastroenterologie und Kardiologie, Bremen.

#### Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner

Universitätsklinikum Jena

Klinik für Innere Medizin I

Am Klinikum 1

07747 Jena

[oliver.weingaertner@med.uni-jena.de](mailto:oliver.weingaertner@med.uni-jena.de)

### Literatur

1. Müller-Wieland D, Merkel M, Verket M et al. [Pathophysiological principles of dyslipoproteinaemia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146: e103–e111
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188
3. Weingärtner O, Landmesser U, März W et al. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Kardiologie* 2020; 14: 256–266
4. Laufs U, Weingärtner O, Kassner U et al. [State of the Art: Statin Therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 62–68
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–3337
9. Helgadottir A, Thorleifsson G, Alexandersson KF et al. Genetic variability in the absorption of dietary sterols affects the risk of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2020; 41: 2618–2628
10. Weingärtner O, Patel SB, Lütjohann D. It's time to personalize and optimize lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 2020; 41: 2629–2631

11. Lütjohann D, Stellaard F, Mulder MT et al. The emerging concept of „individualized cholesterol-lowering therapy“: A change in paradigm. *Pharmacol Ther* 2019; 199: 111–116
12. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2: 212–217
13. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204
14. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–1948
15. Weingärtner O, Lütjohann D, Böhm M et al. [Cholesterol homeostasis and cardiovascular risk]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 34–38
16. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–921
17. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016; 37 (48): 3576–3584. doi:10.1093/eurheartj/ehw377
18. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136: 2440–2450
19. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP et al. Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 846–854
20. Makhmudova U, Schulze PC, Davis HR et al. Lipid lowering in patients 75 years and older. *World J Cardiol* 2021; 13: 526–532
21. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2019; 140: 992–1003
22. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol* 2022; 111: 243–252
23. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1780–1788
24. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 61
25. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195–203
26. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 593–603
27. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN et al. Clinical review on triGlycerides. *Eur Heart J* 2020; 41: 99–109c. doi:10.1093/eurheartj/ehz785
28. Laina A, Gatsiou A, Georgiopoulos G et al. RNA Therapeutics in Cardiovascular Precision Medicine. *Front Physiol* 2018; 9: 953
29. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430–1440
30. Schettler V, Wieland E. [Effects of LDL-apheresis—more than reduction of cholesterol?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 575–578
31. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1–13
32. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–239
33. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1279–1289
34. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E et al. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3900–3909
35. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022; 43: 830–833

# State of the Art: Lipoproteinapherese

Ulrike Schatz<sup>1</sup>, Volker J. J. Schettler<sup>2</sup>, Ulrich Julius<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

<sup>2</sup>Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Die Lipoproteinapherese (LA) ist die Ultima Ratio bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten im Rahmen einer Sekundärprävention, nachdem Lebensstilmaßnahmen und eine maximale Pharmakotherapie das Auftreten neuer atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse nicht verhindern konnten bzw. die Zielwerte für das LDL-Cholesterin nicht erreicht wurden. In diesem Artikel werden die Studienlage, klinische praktische Erfahrungen sowie die Zukunft der LA vor dem Hintergrund der rasanten Entwicklung neuer Pharmakotherapien zusammengefasst und diskutiert.

In den 80er-Jahren des vorigen Jahrhunderts waren die medikamentösen Möglichkeiten zur Behandlung der Hypercholesterinämie (HCH) noch sehr begrenzt. Patienten mit ausgeprägter HCH verstarben häufig frühzeitig (Prä-Statin-Ära). In der BRD, in Japan und Russland erfolgten Innovationen zur spezifischen extrakorporalen Entfernung atherogener Lipoproteine, nachdem in Großbritannien Thompson bereits seit den 60er-Jahren bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) einen Plasmaaustausch durchgeführt hatte [1, 2]. Im Gegensatz zum Plasmaaustausch erfordern die heutigen Lipoproteinapherese-Verfahren (LA-Verfahren) keinen Einsatz von Fremdproteinen. Weltweit ist Deutschland mit 4206 Patienten, die mit LA behandelt werden, führend [3]. Weitaus weniger Behandlungen erfolgen in den USA (ca. 200 Patienten), Großbritannien (ca. 90 Patienten), Österreich, der Schweiz, Tschechien, Frankreich, Italien und Russland.

Der Begriff Apherese kommt aus dem Griechischen und bedeutet „wegnehmen“. Mit diesem extrakorporalen Verfahren werden atherogene Lipoproteine aus dem Blut entfernt. Die moderne LA beruht auf den drei Grundprinzipien Präzipitation, Adsorption, Filtration. Man unterscheidet Vollblutverfahren von plasmabehandelnden Verfahren. Eine Übersicht über alle LA-Verfahren gibt **Abb. 1**. Die Behandlung erfolgt in Deutschland in aller Regel 1-mal wöchentlich, teilweise alle 2 Wochen und im Einzelfall auch 2-mal wöchentlich, meist über 2 großlumige periphervenöse Zugänge, in wenigen Fällen über arteriovenöse Shunts und in Ausnahmefällen über Demerskatheter. Die Häufigkeit von Shunt-Anlagen variiert stark – bei den Zentren der Autoren sind es Ausnahmefälle, während manche Dialysepraxen häufiger mit Shunts arbeiten. Systematische Daten zur Häufigkeit gibt es nicht. Es wird gefordert, dass LDL-Cholesterin (LDL-C) innerhalb von max. 6 Stunden um mind. 60 % abgesenkt werden soll. In der Regel

## ABKÜRZUNGEN

|              |                                               |
|--------------|-----------------------------------------------|
| <b>ASCVD</b> | atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse |
| <b>DLAR</b>  | Deutsches Lipoproteinapherese-Register        |
| <b>FH</b>    | familiäre Hypercholesterinämie                |
| <b>G-BA</b>  | Gemeinsamer Bundesausschuss                   |
| <b>HCH</b>   | Hypercholesterinämie                          |
| <b>HDL-C</b> | HDL-Cholesterin                               |
| <b>HoFH</b>  | homozygote familiäre Hypercholesterinämie     |
| <b>HTG</b>   | Hypertriglyzeridämie                          |
| <b>IMV</b>   | Interval Mean Values                          |
| <b>KV</b>    | Kassenärztliche Vereinigung                   |
| <b>LA</b>    | Lipoproteinapherese                           |
| <b>LDL-C</b> | LDL-Cholesterin                               |
| <b>Lp(a)</b> | Lipoprotein(a)                                |
| <b>STEMI</b> | ST-Hebungsinfarkt                             |
| <b>TG</b>    | Triglyzeride                                  |

dauert eine Behandlung ca. 3 Stunden. Auch die Triglyzeride (TG) werden mit abgesenkt und bei den Filtrationsmethoden geringfügig HDL-Cholesterin (HDL-C), wobei hier besonders die atherogenen Subfraktionen von HDL eliminiert werden [4].

Der Begriff „Lipidapherese“ sollte nicht mehr verwendet werden, da keine Delipidierung erfolgt. Korrekt ist der Begriff „Lipoprotein-Apherese“. Die Antikoagulation erfolgt entweder mit Heparin, Citrat (ACD-A) oder Heparin + Citrat. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der Absenkraten unter Citrat- oder Heparin-Antikoagulation beobachtet. Entscheidend für die Wahl des Antikoagulans ist die Verträglichkeit für den individuellen Patienten. Insgesamt sollten auch in kleinen Zentren möglichst mindestens 2 verschiedene Verfahren zur Verfügung stehen, um bei (seltenen) Unverträglich-

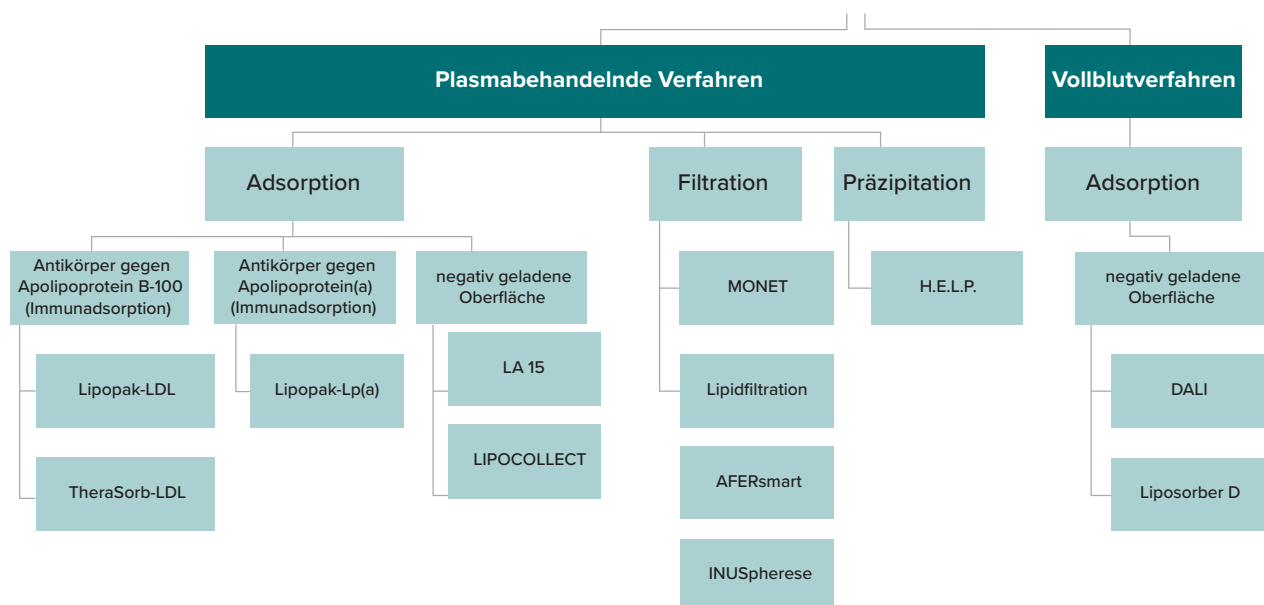


**Abb. 1** Übersicht über die Lipoproteinapherese-Verfahren. H.E.L.P. = Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation; MO-NET = Membrane Filtration Optimized Novel Extracorporeal Treatment; DALI = Direct Adsorption of Lipoproteins.

keiten oder unzureichender Effektivität Alternativen anbieten zu können. Sonst gibt es keine Differenzialindikation für den Einsatz bestimmter LA-Methoden, da bei sachgerechter Verwendung die akuten Absenkungsraten von LDL-C und Lipoprotein(a) – Lp(a) – weitgehend vergleichbar sind [5].

### Indikation

Die LA ist die Ultima Ratio nach Ausschöpfung aller Lebensstil- und medikamentösen Maßnahmen. Mit Ausnahme der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) wird sie in aller Regel nur im Rahmen der Sekundärprävention eingesetzt. Die zugelassenen Indikationen in Deutschland sind **Abb. 2** zu entnehmen. Hierzulande können nur Nephrologen oder Transfusionsmediziner die Genehmigung zur Durchführung einer LA, nach Antrag an die Kassenärztliche Vereinigung (KV), erhalten. Ende 2020 hatten 1286 Ärzte diese Erlaubnis [3]. Genauere Informationen bezüglich aller Indikationen der Apherese, der Verfahren und Methodik sind dem „Standard der therapeutischen Apherese 2019“ der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. zu entnehmen [6]. Laut der offiziellen Statistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für Ende 2020 waren 95 Patienten mit HoFH, 1663 mit schwerer HCH und 2448 mit isolierter Erhöhung von Lp(a) in extrakorporaler Behandlung [3]. **Abb. 3** zeigt, was isolierte Lp(a)-Erhöhung bedeutet. Die LA muss von dem die LA durchführenden Arzt beantragt werden, kardiologische, angiologische Befunde sowie exakt aufgeführte Laborwerte mit jeweils dazugehöriger, präziser Therapie sind über die Zeitachse aufzuführen und dann mit einem lipidologischen Gutachten zu bewerten. Apherese-Kommissionen bei den örtlichen Verwaltungen der KV überprüfen dann anonymisiert die Indikation und geben den Kassen Empfehlungen über Zustimmung oder Ablehnung der Therapie. Der Antrag auf Kostenübernahme dieser Therapie ist jährlich neu zu stellen (**Abb. 4**). Seit dem Einsatz von PCSK9-Inhibitoren konnte bei vielen Patienten, welche wegen reiner HCH apheresiert wurden, entweder die LA ganz beendet werden oder es konnte zumindest ihr LA-Intervall verlängert werden.

### HINTERGRUNDWISSEN

Unterschiedliche Lp(a)-Werte führen oft zu Verwirrung bei Patienten und behandelnden Ärzten, insbesondere bei der Frage nach einer Apherese-Indikation. Lipoprotein(a)-Konzentrationen werden entweder als Masse (mg/dl oder mg/l) oder als Partikelzahl (nmol/l) angegeben. Aufgrund der ausgeprägten Größenvariabilität ist keine direkte Umrechnung möglich. Meist wird bei der Abschätzung mg/dl zu nmol/l ein Faktor von 2,5 zugrunde gelegt. Erschwert wird die Vergleichbarkeit auch dadurch, dass unterschiedliche Labore verschiedene Messmethoden anwenden, was auch zur Variabilität beiträgt.

Fallstricke bei Apherese-Genehmigungsverfahren können sein, dass verschiedene Apherese-Kommissionen und die Antragsteller den Begriff „Progress“ unterschiedlich definieren – ebenso wie die Parameter „Zielwerterreichung“ und „Medikamentenunverträglichkeit“. Dies hat z. T. aufwendige Diskussionen mit den Kommissionen zur Folge.

### Merke

**Eine LA ist bei Lp(a)-Erhöhung > 60 mg/dl (> 120 nmol/l) nur bei progredienten kardiovaskulären Komplikationen zugelassen – trotz des Anspruchs einer möglichst optimalen Einstellung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere der LDL-C-Zielwerterreichung.**

### Verträglichkeit

Generell gilt die LA als eine sehr gut verträgliche Therapie [7, 8]. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Punktionsschmerzen, Blutdruckabfälle, Elektrolytstörungen (z. B. Hypokalziämie), längerfristig ein Eisenmangel mit oder ohne Anämie (mit dann Eisensubstitution während der Therapie) und nur teilweise ein vorübergehend leicht verminderter Allgemeinzustand am Behandlungstag [7]. Die meisten Nebenwirkungen lassen sich rasch und einfach beheben. Anders als bei der Dialyse erscheint die Lebensqualität der LA-Patienten nicht wesentlich reduziert – jedoch stellt die Behandlung einen zeitlichen Aufwand dar und z. T. können

## Indikationen für die Lipoproteinapherese in Deutschland

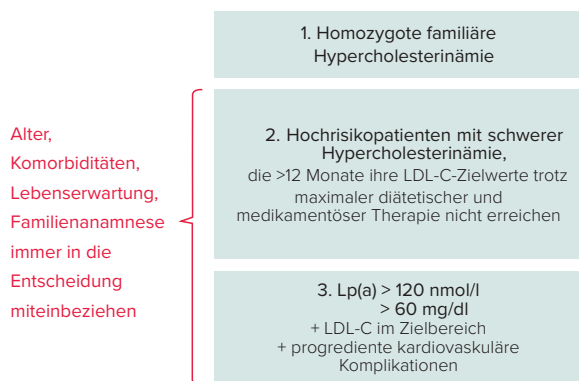


**Abb. 2** Indikationen für eine Lipoproteinapherese in Deutschland. Lp (a): Lipoprotein(a); LDL-C: LDL-Cholesterin [nach Daten aus Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aktuelle Fassung BAnz AT 08.04.2013 B7 (G-BA 2018)].

auch die wöchentlichen Punktionen die Patienten belasten. In Einzelfällen muss die Apherese bei Zugangsproblemen (keine Möglichkeiten mehr zur AV-Fistel-Anlage) auch beendet werden. Shunt-Komplikationen sind bei LA jedoch seltener als bei Dialysepatienten, da die Frequenz der Punktionen deutlich seltener ist und mit weitaus niedrigeren Flussgeschwindigkeiten therapiert wird.

### Cave

ACE-Hemmer sind bei Vollblut-LA-Verfahren kontraindiziert (Aktivierung des Bradykinin-Kallikrein-Systems → Schockgefahr!) – Sartane sind möglich. Antihypertensiva sollten am Behandlungstag jedoch pausiert oder zumindest die Dosis reduziert werden, um Blutdruckabfällen während der Behandlung entgegenzuwirken.

Kontraindikationen gegen den Beginn oder die Fortführung einer LA-Therapie sind in der Box „Zusatzinfo“ aufgeführt.

### ZUSATZINFO

#### Kontraindikationen einer Lipoproteinapherese-Therapie (modifiziert nach [9])

- kein Venenzugang (keine Möglichkeit zur AV-Fistel-Anlage mehr)
- schwere Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen
- therapieresistente Hypotonie
- mangelnde Compliance
- maligner Tumor mit schlechter Prognose
- absehbar sehr kurze Lebenserwartung
- schwere psychische oder intellektuelle Beeinträchtigung
- schwere, nicht eingestellte psychiatrische Erkrankung

### Effektivität – klinische Lipoproteinapherese-Erfahrungen und Evidenz laut Studienlage

Neben der Hauptwirkung der Absenkung von Lipoproteinen im Blut sind auch viele pleiotrope Effekte der LA beschrieben: antiinflammatorische, rheologische und teils immunologische Effekte [10], welche in **Tab. 1** zusammengefasst sind. Auch diese tragen nach heutigem Kenntnisstand wesentlich zu den positiven Effekten der Therapie bei – allen voran aber auch die wöchentlichen ärztlichen Visiten der LA-Patienten, wo Anpassungen der Antihypertensiva, der Antidiabetika, der begleitenden Lipidmedikation sowie die Sicherstellung der weiteren Rauchkarenz und die stetige Motivation zu Lebensstilmaßnahmen generell erfolgen. Dazu wird durch die regelmäßigen Laborkontrollen und Gespräche mit Ärzten und Pflegepersonal auch eine konsequente Medikamenteneinnahme gewährleistet. Es erfolgt auch eine psychische Unterstützung der Patienten in Problemsituationen durch Pflegepersonal und Ärzte. In der Summe macht diese ganz enge Betreuung durch Pflegepersonal und Ärzte einen großen Unterschied zur einfachen ambulanten Therapie mit weit größeren Vorstellungsabständen und weitaus weniger Zeit in der täglichen Routine aus.

Prinzipiell wird die lipidsenkende Pharmakotherapie, soweit sie vertragen wird, während der LA-Therapie fortgesetzt bzw. stetig optimiert. Dies wird auch von den Apherese-Kommis-

**Tab. 1** Effekte einer Lipoproteinapherese [10].

| Antiinflammatorisch                       | Antiatherogen                                                                                  | Antithrombotisch                     |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| periphere endotheliale Progenitorzellen ↑ | Bindung von Endothelzellen ↓                                                                   | Aktivierung von Plasminogen ↓        |
| Makrophagen IL-8-Expression ↓             | Adhäsionsmoleküle ↓                                                                            | Fibrinabbau ↑                        |
| Monozyten/Zytokinausschüttungen ↓         | Proteoglykan-Matrix-Bindung ↓                                                                  | PAI-1-Expression in Endothelzellen ↓ |
| Monozyten/Chemotaxis und Transmigration ↓ | Bildung von nekrotischen Kernen ↓                                                              | Ansprechbarkeit der Thrombozyten ↓   |
| oxidierte Lipide ↓                        | Verkalkung von Läsionen ↓                                                                      | Blutfließeigenschaften ↑             |
| T-Helferzell-Aktivitäten ↓                | glatte Muskelzellproliferation ↓                                                               | Mikrozirkulation ↑                   |
| C-reaktives Protein und IL-6 ↓            | aktivierte Leukozyten-Zelladhäsionsmoleküle ↓                                                  |                                      |
|                                           | → Reduktion der Cholesterinlast<br>→ Rückbildung des Lipidkerns<br>→ Rückbildung von Xanthomen |                                      |

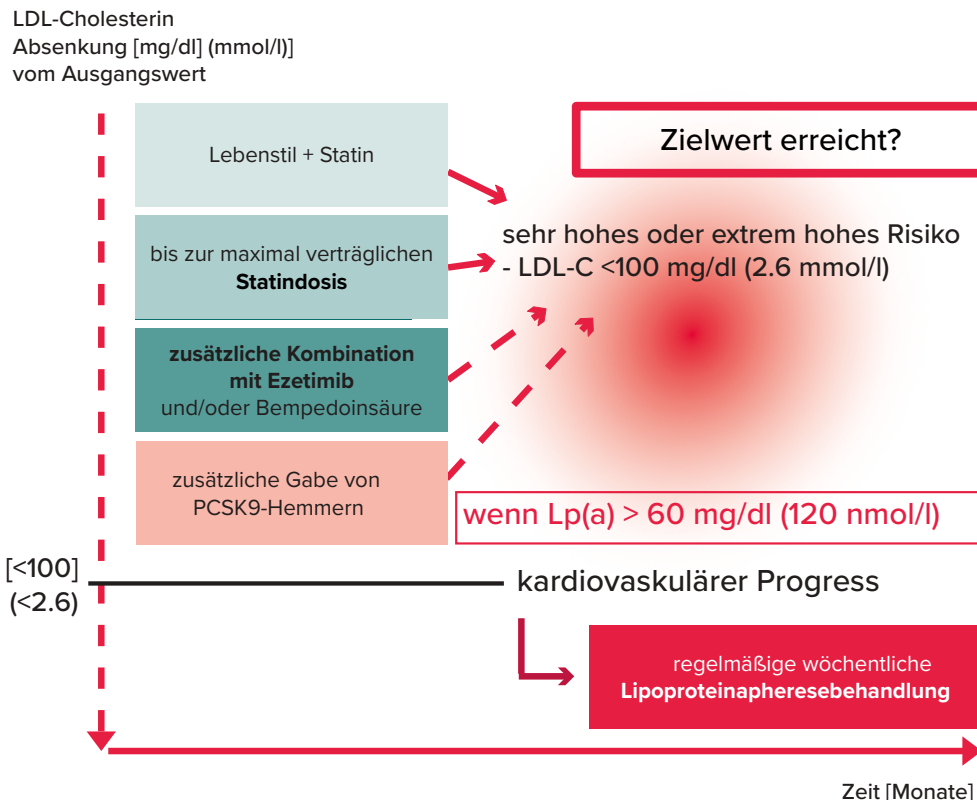


Abb. 3 Vorgehen bei Lp(a)-Erhöhung. Lp(a): Lipoprotein(a); LDL-C: LDL-Cholesterin.

sionen der jeweilig zuständigen KV gefordert. Bei Patienten, deren LDL-C-Konzentrationen unter oraler Therapie und trotz LA über den Zielwerten vor Therapie jeweils liegen, wird die zusätzliche Verordnung von PCSK9-Hemmern erwogen, sofern diese nicht schon besteht (Antikörper Alirocumab und Evolocumab oder siRNA-Inclisiran). Dieses Prozedere erfolgt insbesondere bei Patienten, die trotz der extrakorporalen Therapie neue atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVDE) zeigen. Bei einzelnen Patienten, deren LDL-C-Werte durch die Injektionstherapie drastisch gesenkt werden und deren Gefäßsituation stabil ist, kann die LA-Therapie ausgesetzt werden. Bei anderen Patienten können die Intervalle der LA-Sitzungen verlängert werden (s. u.). In solchen Fällen ist eine sorgfältige kardiologische/angiologische Überwachung dringend anzuraten.

Zur Beurteilung der Effektivität der LA werden folgende Hauptkriterien eingesetzt:

- Absenkung von LDL-C und Lp(a). Neben den akuten Reduktionen (Vergleich vor und nach einer LA-Sitzung) hat sich der Effekt in Relation zu den Lipidkonzentrationen vor der ersten LA-Sitzung bei den Patienten bewährt. Da die Lipide in den Tagen nach der LA wieder ansteigen, wird die Berechnung von Interval Mean Values (IMV) empfohlen (die die Belastung durch die Lipide auf den Organismus widerspiegeln). **Abb. 5** gibt Daten aus Dresden wieder. Beim Vergleich der Absenkungsraten für LDL-C und Lp(a) ist nicht zu übersehen, dass die LA bezüglich Lp(a) effektiver ist. Dies ist auch darauf zurückzuführen, dass Lp(a) eine langsamere Wiederanstiegskinetik hat als LDL-C. Damit fällt der Prä-Apherese-Wert bei regelmäßiger LA

ab. Es ist dabei auch zu bedenken, dass einige Patienten PCSK9-Hemmer erhielten, die beide Parameter zusätzlich vermindern. Da auch die VLDL abgesenkt werden, kommt es zur Reduktion der Triglyceridkonzentrationen. Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz für eine Apherese bei Hypertriglyceridämie (HTG). In wenigen Ausnahmefällen wird bei schweren, therapierefraktären Fällen einer akuten Pankreatitis auf dem Boden eines Chylomikronämie-Syndroms ein Plasmaaustausch durchgeführt. Bei einer HTG kann es auch sinnvoll sein, den Non-HDL-C-Spiegel zu berechnen und diesen zur Beurteilung der Effektivität der LA-Sitzungen heranzuziehen.

- Effekte auf die Inzidenz von ASCVDE – Vergleich der Situation vor Beginn der extrakorporalen Therapie mit dem Verlauf während der LA-Therapie.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte in seinem Beschluss von 2008 gefordert, dass eine prospektive kontrollierte Studie zur Beurteilung des Effekts der LA auf kardiovaskuläre Endpunkte erfolgen sollte: ein Konzept, welches von einer Berliner Arbeitsgruppe der Charité erarbeitet wurde (ELAILa-Studie), jedoch von der Ethikkommission aus ethischen Gründen nicht gebilligt wurde, da bereits so viele positive Daten zur Effektivität und Risikoreduktion der LA vorlagen, wenngleich diese nicht randomisiert placebokontrolliert waren.

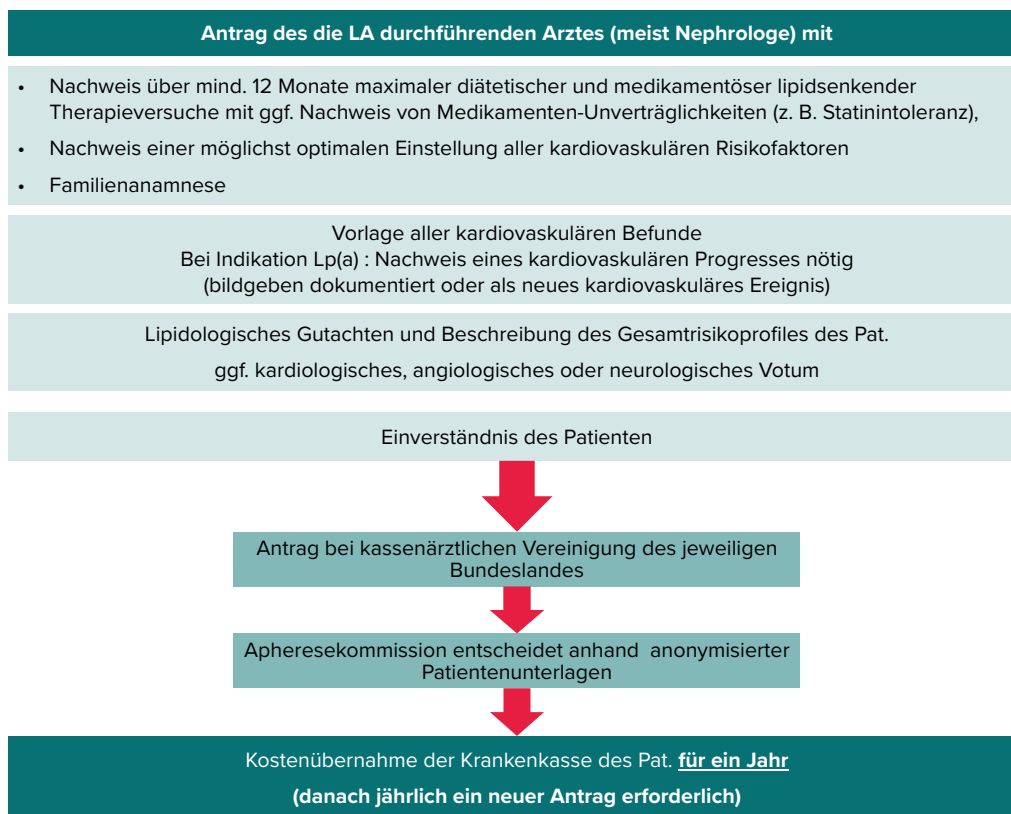


**Abb. 4** Genehmigungsverfahren für eine Lipoproteinapherese (LA) in Deutschland. Lp(a): Lipoprotein(a).

#### Effekte auf die Inzidenz von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen – Vergleich der Situation vor Beginn der extrakorporalen Therapie mit dem Verlauf während der Lipoproteinapherese-Therapie

##### Japanische Studie

Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) führte die LA bei einer Beobachtungszeit von 6 Jahren zu einer Reduktion von ASCVDE um 72 % – im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nur mit Statinen behandelt wurde [11].

##### Studie von Jäger u. Mitarb

Eine retrospektive Auswertung von kardialen Ereignissen vor Start der LA-Therapie und solchen unter der extrakorporalen Therapie zeigte bei 120 Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten eine Verringerung von ASCVDE um über 80 % [12].

##### Pro(a)-Life-Studie

In diese prospektiv geführte Studie wurden 170 Patienten mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen eingeschlossen [13]. Die Beobachtungszeit mit LA betrug 5 Jahre [14]. Auch in dieser Studie konnte bei einem analogen Vergleich (Vergleich der Situation vor Start der LA mit den Jahren unter der LA-Therapie) eine deutliche Senkung von ASCVDE dokumentiert werden.

##### Dresdner Erfahrungen

Bei einer analog zu den oben genannten Studien durchgeführten Auswertung konnte bei einer Gegenüberstellung von Patienten mit einer Erhöhung von LDL-C – ohne Erhöhung von Lp(a) – mit Patienten mit einer Erhöhung von Lp(a) erstmalig gezeigt werden, dass bei letzteren Patienten die LA-assoziierten Reduktionsraten von ASCVDE deutlich

höher sind [15, 16]. Dieser Sachverhalt wurde auch im Deutschen Lipoproteinapherese-Register bestätigt (Abb. 6).

Bei einem Vergleich von Patienten, die trotz extrakorporaler Therapie ASCVDE erlitten haben, mit Patienten, die keine ASCVDE zeigten, wurden die folgenden Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen gefunden:

- Patienten mit Ereignissen waren bei Beginn der LA-Therapie älter (ca. 5 Jahre).
- Patienten mit Ereignissen wiesen vor Beginn der LA-Sitzungen mehr ASCVDE auf (im Mittel 3,44) als in der Vergleichsgruppe (im Mittel 2,13).
- Die Anzahl von ASCVDE vor der LA war mit deren Anzahl während der extrakorporalen Therapie korreliert [17].

Interessanterweise gab es keine Unterschiede in den Lipidkonzentrationen vor der ersten LA, bzw. bei einer LA-Sitzung nach (im Mittel) mehreren Jahren danach.

#### Merke

**LA rechtzeitig starten. Observationsdaten zeigen: Patienten mit weniger kardiovaskulären Ereignissen (möglichst nicht mehr als 2), die möglichst noch unter 60 Jahre alt sind, scheinen deutlicher von der Therapie zu profitieren.**

#### Deutsches Lipoproteinapherese-Register

Seit 2011 wird das Deutsche Lipoproteinapherese-Register (DLAR) geführt [18]. Die letzte publizierte Auswertung umfasst die Daten für 2020 [8]. Hier sind 44 Zentren involviert, die Daten von insgesamt mehr als 2000 Patienten gemeldet haben. Es wurden 48625 LA-Behandlungen erfasst. In die-

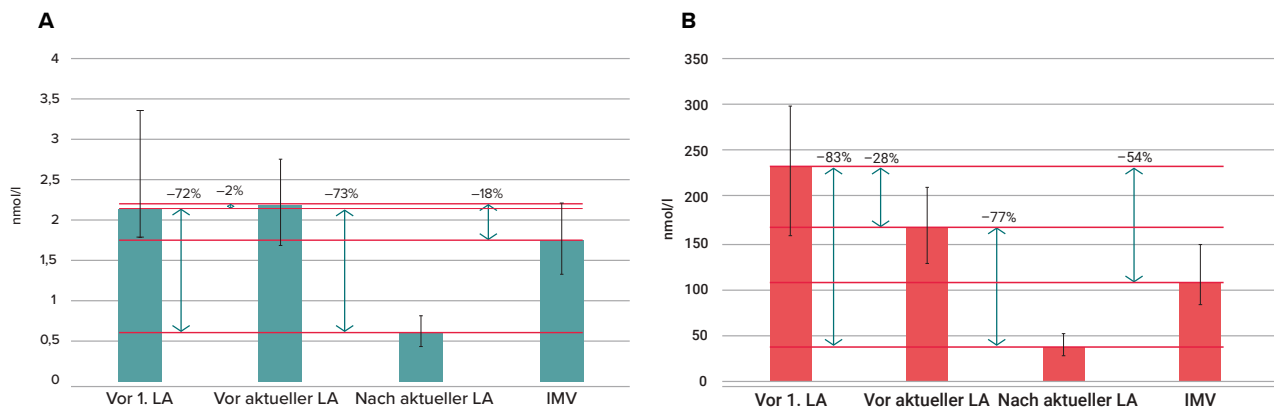


**Abb. 5** Relative Absenkungen von LDL-C (A) und von Lp(a) (B) im Vergleich zu den Werten vor der ersten LA-Sitzung (vor Jahren stattgefunden); (Median-Werte als Säulen und Interquartilbereiche als Linien). LA: Lipoproteinapherese; IMV: Interval Mean Value.

sem Bericht ist die Effektivität der LA in Bezug auf die Absenkungen von LDL-C und Lp(a) ausführlich dokumentiert.

Es wurden 3 Gruppen von Patienten anhand der Daten vor der ersten LA-Sitzung gebildet (**Abb. 6**):

- A: isolierte Erhöhung von LDL-C ( $\geq 100$  mg/dl bzw.  $\geq 2,6$  mmol/l) und normales ( $< 60$  mg/dl bzw.  $< 120$  nmol/l) oder nicht nachweisbares Lp(a).
- B: isolierte Erhöhung von Lp(a) ( $\geq 60$  mg/dl bzw.  $\geq 120$  nmol/l) und „normales“ LDL-C ( $< 100$  mg/dl bzw.  $< 2,6$  mmol/l).
- C: Erhöhung von sowohl LDL-C ( $\geq 100$  mg/dl bzw.  $\geq 2,6$  mmol/l) als auch Lp(a) ( $\geq 60$  mg/dl bzw.  $\geq 120$  nmol/l).

Außerdem wurden ASCVD in den beiden Jahren vor dem Start der LA und bis zu 7 Jahren unter der extrakorporalen Therapie beschrieben.

### Gefäßveränderungen beim Vergleich mit einer Schein-Apherese bzw. bei Benutzung von spezifischen Lipoprotein(a)-Säulen

#### Intraindividueller Vergleich mit einer Schein-Apherese:

Bei 20 Patienten mit Angina-pectoris-Symptomatik und erhöhten Lp(a)-Werten führten Londoner Kollegen über 12 Wochen eine echte und über 12 Wochen eine Schein-Apherese durch: Jeder Patient war seine eigene Kontrolle, zwischen den beiden Perioden gab es eine 4-wöchige Pause [19]. Das

#### FALLBEISPIEL

45-jährige Patientin mit Z. n. ST-Hebungsinfarkt (STEMI) im 44. Lebensjahr bei schwerer koronarer 3-Gefäß-Erkrankung. Sie wurde seit dem 20. Lebensjahr intensiv mit Statinen behandelt, dann zusätzlich mit Ezetimib und zuletzt auch PCSK9-Inhibitoren. So wurde ein LDL-C von 1,0 mmol/l erreicht, bei ursprünglichem LDL-C von 5,5 mmol/l. Das Rauchen hatte sie im 30. Lebensjahr nach dem frühen Tod ihrer Mutter nach deren dritten Herzinfarkt bei gleichzeitig schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Karotisstenosen der Mutter eingestellt. Weitere Risikofaktoren bestanden nicht, die Patientin war schlank, sportlich und ernährte sich ausgesprochen bewusst. Auch die Schwester war schwer betroffen mit erstem Herzinfarkt im 30. Lebensjahr. Bei einem fulminanten Reinfarkt der Patientin mit Reanimation wurde bei massiv erhöhtem Lp(a) von 500 nmol/l die LA schließlich eingeleitet. Seither hatte sie keine weiteren Ereignisse.

totale Karotiden-Wandvolumen (MRT-Untersuchung) nahm unter der echten LA signifikant ab.

Außerdem wurde die myokardiale Perfusionsreserve gesteigert, die Distanz im 6-Minuten-Gehtest nahm zu, das körperliche Befinden besserte sich, die Herzbeschwerden nahmen ab.

#### Russische Studie mit spezifischen Lp(a)-Säulen:

Bei einer Studie mit koronarer Angiografie nach 18 Monaten führten diese Lp(a)-Säulen, die keinen wesentlichen Einfluss auf die LDL-C-Konzentrationen haben, zu einer Verminderung der arteriosklerotischen Läsionen (Koronarangiografie) im Vergleich zu parallel geführten Kontrollen, die lediglich eine Statintherapie erhalten hatten [20].

#### LA und Covid-19:

In der Literatur wird eine vermehrte Gefährdung einer Infektion mit dem Coronavirus bei Patienten mit HCH beschrieben [21]. Das Risiko für diese Infektion war bei Apherese-Patienten allerdings deutlich geringer als bei Hämodialyse-Patienten. Nach Kenntnis der Autoren sind in Deutschland keine Apherese-Patienten an COVID-19 verstorben. Im Rahmen einer fieberhaften Erkrankung muss grundsätzlich die extrakorporale Therapie pausiert werden. Sie sollte aber angesichts des hohen Gefäßrisikos der Patienten baldmöglichst wieder aufgenommen werden. In Apherese-Zentren gelten die jeweiligen strengen Richtlinien für den Schutz vor der Erkrankung (Temperaturmessung, Masken, Desinfektion, Testung; Information der Patienten über ihr Verhalten – Pause während akuter Erkrankung). Bisher gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für einen Nutzen einer Apherese post COVID.

### Künftige Rolle der Lipoproteinapherese vor dem Hintergrund der neuesten Entwicklungen von lipidsenkenden Pharmaka

#### LDL-Cholesterin

Vor dem Hintergrund der LDL-C-senkenden Kapazität der verfügbaren Lipidsenker – Statine, Ezetimib, (Gallensäurebinder), Bempedolsäure, PCSK9-Antikörper und siRNA gegen PCSK9 – hat die Zahl der Neubeantragungen für eine LA-Therapie bei schwerer HCH in den letzten Jahren deutlich abgenommen. Es verbleiben bei dieser Indikation nur Patienten, die entweder trotz medikamentöser Therapie die Zielwerte nicht erreichen (insbesondere bei Vorliegen von funktionell relevanten Gen-

mutationen) und/oder die Intoleranzen auf bestimmte oder alle Lipidsenker haben. Im Gegensatz dazu kann bei HoFH durch medikamentöse Lipidsenker meist keine ausreichende LDL-C-Senkung erreicht werden. Bei diesen Patienten, deren Zahl aber sehr begrenzt ist, spielt die LA eine zentrale Rolle; sie sollte bereits im Kindesalter gestartet werden und kann sogar während einer Schwangerschaft erfolgen (wo orale Lipidsenker in aller Regel kontraindiziert sind) [22]. Medikamentös sind neben den üblichen Lipidsenkern auch Lomitapid und Evinacumab für die HoFH zugelassen. Bei Lomitapid wurde in einem Rote-Hand-Brief auf die mögliche Erhöhung der Leberwerte und die Kontraindikation während einer Schwangerschaft hingewiesen [23].

Evinacumab (monoklonaler Antikörper mit Target-Angiopoietin-like-protein 3 [ANGPTL3] mit LDL-Rezeptor-unabhängiger LDL-C-Senkung) ist in Deutschland aktuell noch nicht verfügbar wohl aber in Österreich. Es kann LDL-C um ca. 50 % absenken.

### Lipoprotein(a)

Statine, Ezetimib, Gallensäurebinder und Bempedoinsäure haben keine Lp(a)-senkenden Effekte. PCSK9-Hemmer können Lp(a) im Schnitt um ca. 30 % reduzieren (allerdings nicht bei allen Patienten), sind aber für diese Indikation nicht zugelassen. Zurzeit stellt die LA also die einzige verfügbare Möglichkeit dar, über eine Eliminierung von Lp(a) das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren.

Die neuesten Entwicklungen von Medikamenten, die die Synthese von Apolipoprotein(a) hemmen – Antisense-Oligonucleotid gegen Apolipoprotein(a): Pelacarsen, entsprechende siRNA: Olpasiran sowie SLN360 –, könnten eventuell die LA bei den meisten solcher Patienten in Zukunft ablösen. Eine wesentliche Voraussetzung dafür ist jedoch, dass doppelblinde randomisierte Endpunktstudien (z. B. die bereits laufende HORIZON-Studie mit Pelacarsen) ein positives Ergebnis zeigen werden. Allerdings haben diese Präparate keinen wesentlichen Effekt auf andere Blutlipide oder laut aktuellem Kenntnisstand direkt auf den Inflamationsprozess der Atherosklerose, müssen also wohl in der Regel kombiniert werden.

### Schlussfolgerungen

Die LA ist eine langfristige Therapie. Ein Grund zu ihrer Beendigung ist die Entwicklung neuer effektiver medikamentöser Therapieansätze, aktuell v. a. bez. LDL-C-Senkung, aber in Zukunft gegebenenfalls auch mit neuen Lp(a)-senkenden Medikamenten. Weitere Gründe für das Beenden der extrakorporalen Therapie können eine erhebliche Verschlechterung des Allgemeinzustands sein, sowie gravierende Zweiterkrankungen mit z. B. schlechter Prognose, die die Tolerierbarkeit und Sinnhaftigkeit der LA einschränken. Natürlich sind auch die oben genannten Kontraindikationen im Einzelfall relevant.

Die Zahl der Patienten, die unter einer LA-Therapie versterben, ist gering – die Zahl der durch die extrakorporale Therapie gewonnenen Lebensjahre hat noch niemand berechnet. Apherese-Patienten gehören nicht selten zu Familien, in denen Verwandte ersten Grades vor dem 60. Lebens-

jahr an kardiovaskulären Erkrankungen verstorben sind. Die LA kann ein solches Schicksal nach unseren Erfahrungen ganz zweifellos meist verhindern. Jedoch kann die LA weitere kardiovaskuläre Komplikationen nicht verhindern, wohl aber den Progress deutlich aufhalten.

Daten der Pro(a)-LiFe-Studie belegen eindrucksvoll eine mögliche kardiovaskuläre Risikoreduktion durch die nebenwirkungsarme extrakorporale Therapie [13].

Die durch die LA entfernten Lipoproteine sind proatherogen – durch regelmäßige LA-Therapien ändern sich die Eigenschaften der verbleibenden Lipoproteine nicht nur in ihrer Zusammensetzung, sondern sie sind weniger atherogen. Damit wird offensichtlich durch regelmäßige LA der Inflamationsprozess ebenfalls reduziert.

Die LA-Therapie sollte bei Vorliegen der vom G-BA definierten Bedingungen nach unseren Erfahrungen nicht zu spät begonnen werden (zu hohes Alter, bereits zu viele kardiovaskuläre Ereignisse), um besonderen Benefit zu zeigen. Ein hohes Lebensalter ist allerdings keine absolute Kontraindikation für den Beginn einer Apherese gegen den Start einer LA-Therapie – aber wegen evtl. eingeschränkter Effektivität und potenziellen Nebenwirkungen sollte eine LA bei Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs nur ausnahmsweise begonnen werden, wobei hier immer auch das biologische Alter zu berücksichtigen ist. In den Zulassungskriterien ist keine klare Altersgrenze definiert. Auf jeden Fall sollte die Zeit, in der bei einem Patienten der 10. Stent in die Koronarien eingesetzt wird, ohne dass die zugrunde liegende Erkrankung – nicht selten eine Erhöhung von Lp(a) – in das Zentrum der Aufmerksamkeit rückt, bereits jetzt endgültig vorbei sein.

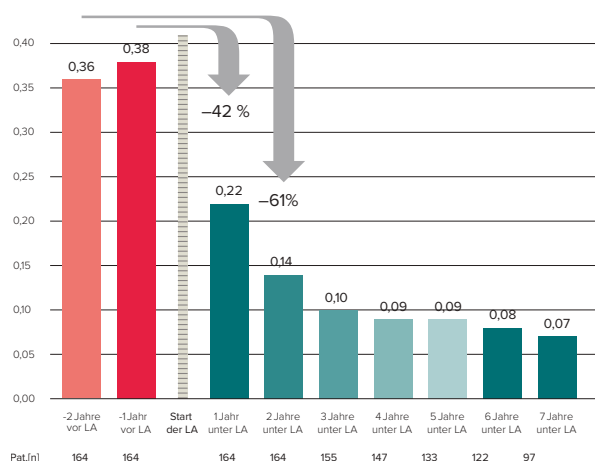
Es ist nicht zu übersehen, dass die Anzahl der Patienten, die in Deutschland in den einzelnen KV-Bezirken mit LA behandelt werden, sehr unterschiedlich ist. Mögliche Gründe dafür könnten in unterschiedlichen Ablehnungsraten durch die Apherese-Kommissionen der KV liegen, andererseits aber auch im unterschiedlichen Engagement durch den verschiedenen Erfahrungsschatz der Hausärzte, Kardiologen, Neurologen, Angiologen und Nephrologen.

Die Früherkennung einer HCH bzw. eines erhöhten Lp(a), spätestens im jungen Erwachsenenalter, besser vielleicht schon bei Kindern, könnte – wenn dann entsprechende therapeutische Konsequenzen gezogen werden – zu einer deutlichen Risikominderung beitragen, was künftig die Notwendigkeit einer extrakorporalen Therapie verringern wird.

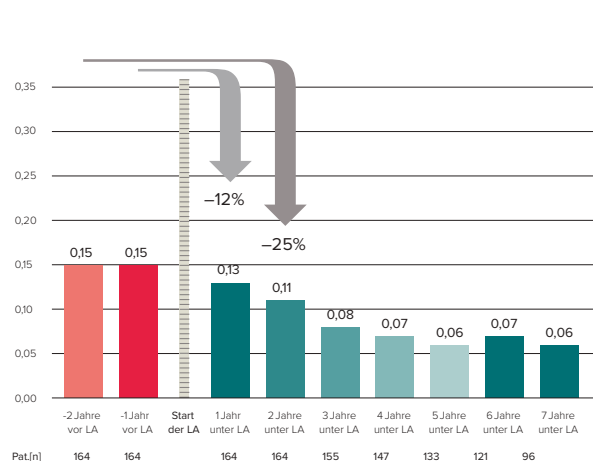
### Merke

**Bei prämaturen oder progredienten kardiovaskulären Komplikationen an Lp(a) denken. Konsequenz bei einer signifikanten Erhöhung ist immer die strikte Einstellung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere eine LDL-C-Zielwerterreichung und komplette Nikotinkarenz. Wenn dennoch ein kardiovaskulärer Progress dokumentiert ist und die Lp(a)-Werte > 120 nmol/l (bzw. > 60 mg/dl) liegen → Apherese erwägen.**

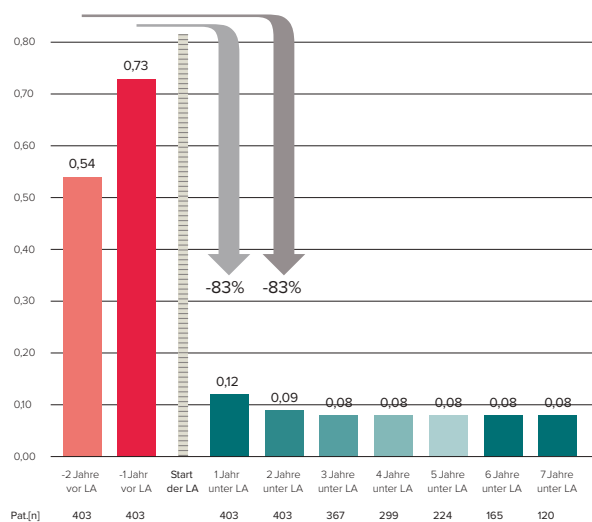
### MACE-Rate von Patienten mit isoliert erhöhtem LDL-C



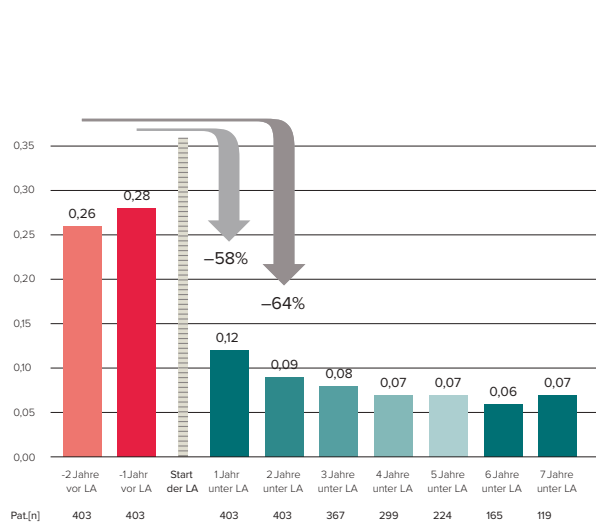
### MANCE-Rate von Patienten mit isoliert erhöhtem LDL-C



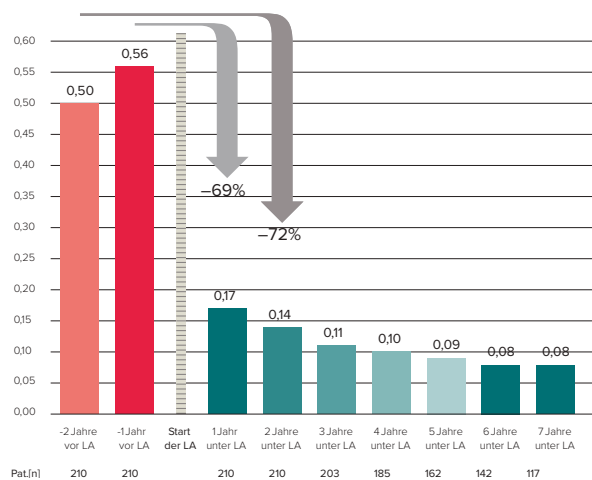
### MACE-Rate von Patienten mit isoliert erhöhtem Lp(a)



### MANCE-Rate von Patienten mit isoliert erhöhtem Lp(a)



### MACE-Rate von Patienten mit erhöhtem LDL-C und Lp(a)



### MANCE-Rate von Patienten mit erhöhtem LDL-C und Lp(a)

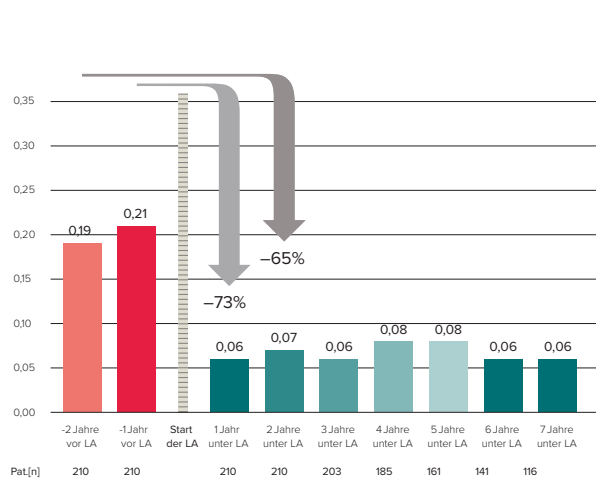


**Abb. 6** Effekte der LA auf kardiale und nicht kardiale Endpunkte in den Subgruppen A–C, unterteilt nach LDL-C bzw. Lp(a)-Spiegeln (nach Daten aus [8]). MACE: kardiale Ereignisse; MANCE: nicht kardiale Ereignisse; LDL-C: LDL-Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein(a); LA: Lipoproteinapherese.

## KERNAUSSAGEN

- Die LA ist ein gut etabliertes, sicheres und effektives Verfahren zur extrakorporalen Elimination atherogener Lipoproteine.
- Laut G-BA-Kriterien ist eine LA in Deutschland indiziert bei:
  - homozygoter FH,
  - Hochrisikopatienten mit schwerer HCH, die über 12 Monate trotz maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie ihre LDL-C- Zielwerte nicht erreichen,
  - Lp(a)-Erhöhung  $\geq 60$  mg/dl (120 nmol/l) und progredienten kardiovaskulären Komplikationen, trotz möglichst optimaler Einstellung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren.
- Neben LDL-C- und Lp(a)-Senkung von mindestens 60 % pro LA-Sitzung sind pleiotrope Effekte beschrieben und kardiovaskuläre Ereignisse können reduziert werden.
- Mit der Entwicklung hochpotenter Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Ansätzen ist die Notwendigkeit der LA bei reiner Hypercholesterinämie seltener geworden, aber aufgrund sehr hoher Ausgangswerte, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen besteht auch hier weiterhin Bedarf.
- Am häufigsten eingesetzt wird die LA heutzutage aufgrund einer Lp(a)-Erhöhung in der Sekundärprävention.

Auch erschienen in: *Dtsch Med Wochenschr* 2023; 148(08): e44-e54, DOI: 10.1055/a-1516-2761

### Interessenkonflikt

Dr. Schatz gibt an, Vortrags-, Reisekosten und Berater-Honorare von Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis und Sanofi-Aventis erhalten zu haben und für die genannten Unternehmen als Beraterin tätig gewesen zu sein. Prof. Schettler gibt an, Vortragshonorare, Reisekosten oder Studiengelder von AKCEA Therapeutics, Amgen, B.Braun Avitum, Berlin-Chemie, DIAMED Medizintechnik, Fresenius Medical Care, Genzyme, Kaneka Pharma, KWHC Health Consulting, MSD SHARP & DOHME, Novartis, Pfizer Consumer Healthcare und Sanofi-Aventis erhalten zu haben. Prof. Julius gibt an, Vortragshonorare von Amgen, Daiichi Sankyo, Fresenius Medical Care und Novartis erhalten zu haben.

### Autorin und Autoren

#### Dr. med. Ulrike Schatz

ist Fachärztin für Innere Medizin, Oberärztin und Leiterin der Stoffwechselambulanz am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden.

### Literatur

1. Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 1–8. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.034
2. Thompson GR. Managing homozygous familial hypercholesterolemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 16–20. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.002
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2021 – Berichtsjahr 2020. Zugriff am 05.02.2023 unter [https://www.kbv.de/media/sp/KBV-Qualitätsbericht\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/KBV-Qualitätsbericht_2021.pdf)
4. Orsoni A, Saheb S, Levels JHM et al. LDL-apheresis depletes apoE-HDL and pre-β1-HDL in familial hypercholesterolemia: relevance to atheroprotection. *J Lipid Res* 2011; 52: 2304–2313. doi:10.1194/jlr.P016816
5. Julius U, Frind A, Tselmin S et al. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 629–639. doi:10.1586/14779072.6.5.629

#### Prof. Dr. med. Volker J.J. Schettler

ist niedergelassener Nephrologe im Nephrologischen Zentrum Göttingen GbR und gleichzeitig mit Dr. med. Egbert G. Schulz sowie Dr. med. Gerrit C. Hagenah Geschäftsführer des Zentrums.

#### Prof. Dr. med. Ulrich Julius

ist Facharzt für Innere Medizin, Diabetologie und Endokrinologie. 1990 hat er das Lipoproteinapherese-Zentrum am Uniklinikum Dresden aufgebaut. Seit 2013 ist er Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie (Lipid-Liga).

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Ulrike Schatz  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
[ulrike.schatz@uniklinikum-dresden.de](mailto:ulrike.schatz@uniklinikum-dresden.de)

6. Schettler V, de Groot K, Fassbender C et al. Standard der therapeutischen Apherese. DGfN 2019. Zugriff am 05.02.2023 unter <https://www.dgfn.eu/nachrichtenleser-184/standard-der-therapeutischen-apherese-2019.html>
7. Dittrich-Riediger J, Schatz U, Hohenstein B et al. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoadsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 45–52. doi:10.1016/j.atherosclerosis-sup.2015.02.007
8. Deutsches Lipoproteinapherese-Register. Jahresbericht. 2020 Zugriff am 05.02.2023 unter [https://www.lipid-liga.de/wp-content/uploads/2022/11/Zusammenfassung\\_DLAR\\_Jahresbericht\\_2020.pdf](https://www.lipid-liga.de/wp-content/uploads/2022/11/Zusammenfassung_DLAR_Jahresbericht_2020.pdf)
9. Julius U. Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(a): current perspectives and patient selection. *Med Devices (Auckl)* 2016; 9: 349–360. doi:10.2147/MDER.S98889
10. Schettler VJJ, Schettler E. Beyond cholesterol – pleiotropic effects of lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2022; 26 (Suppl. 1): 35–40. doi:10.1111/1744-9987.13857
11. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1489–1495. doi:10.1016/s00029149(98)00692-4
12. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–239. doi:10.1038/ncpcardio1456
13. Leebmann J, Roeseler E, Julius U et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2567–2576
14. Roeseler E, Julius U, Heigl F et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2019–2027. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307983
15. Dryander M, Fischer S, Passauer J et al. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 39–44
16. Schatz U, Tselmin S, Muller G et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels – A multicenter observational study. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 246–252
17. Julius U, Kuss S, Tselmin S et al. Why Some Patients Undergoing Lipoprotein Apheresis Therapy Develop New Cardiovascular Events? *J Cardiovasc Dev Dis* 2020; 7: 25. doi:10.3390/jcdd7030025
18. Schettler V, Vogt A, Julius U et al. Das deutsche Lipoprotein-aphereseregister (DLAR) – Was sind die Hintergründe? *Dialyse aktuell* 2013; 17: 22–26
19. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 1561–1569
20. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 93–99. doi:10.1016/j.atherosclerosis-sup.2012.10.015
21. Julius U, Schatz U, Tselmin S et al. COVID-19 and Lipid Disorders. *Horm Metab Res* 2022; 54: 514–521. doi:10.1055/a-1860-2610
22. Thompson GR. The scientific basis and future of lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2022; 26: 32–36. doi:10.1111/1744-9987.13716
23. BfArM. Rote-Hand-Brief zu Lojuxta (Lomitapid): Überwachung der Leberfunktion und Kontraindikation während der Schwangerschaft. 17.02.2021. Zugriff am 05.02.2023 unter <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-lojuxta.html>



## **Wer wir sind und was wir tun**

Die im Oktober 2012 gegründete D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. hat sich zur Aufgabe gemacht, den inner- und interdisziplinären Austausch unter klinisch und klinisch wissenschaftlich Tätigen zu fördern und damit die Prävention arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu verbessern.

Die für den Raum Deutschland, Österreich und Schweiz (D-A-CH) gegründete Gesellschaft bündelt neueste Erkenntnisse aus Forschung und Klinik in Kooperation mit angrenzenden etablierten Fachgesellschaften und macht dieses Wissen zugänglich. Sie vernetzt Spezialisten und Fachgesellschaften der Bereiche Lipide, Diabetes, Hochdruck, Adipositas, Lebensstil und Ernährung miteinander und ist Sprachrohr gemeinsam formulierter Strategien der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention.

Ziel ist es, das Bewusstsein für Evidenz-basierte Maßnahmen zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Medizin, aber auch in der Öffentlichkeit und der Politik zu stärken.

## **Zu unseren Aktivitäten gehören:**

- Jahrestagung
- Vascular Medicine and Atherosclerosis Congress (VMAC)
- Fort- und Weiterbildungen für Ärzte und Ärztinnen
- Vergabe des Förderpreises Lipidologie
- Multimediale Fortbildung Lipidologie
- Aktuelle Meldungen aus der Wissenschaft

**Mehr über uns und unsere Aktivitäten finden Sie auf der Website:**

**[www.dach-praevention.eu](http://www.dach-praevention.eu)**

