

Leitlinien Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF e.V. umfassen alle Lipidstörungen. Besonderes Augenmerk liegt auf der kardiovaskulären Prävention. Die Empfehlungen zur „Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis“ wurden im Mai 2009 verabschiedet.

Die Hauptfaktoren der Atherosklerose sind Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und das Rauchen. Eine Veränderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten stellt die erste Stufe zur erfolgreichen Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen dar.

FRÜHZEITIGE DIAGNOSTIK

Im Hinblick auf die frühzeitige Diagnose der familiären Hypercholesterinämie sollte eine Untersuchung auf eine mögliche Fettstoffwechselstörung im frühen Lebensalter erfolgen. Die heterozygote Form der familiären Hypercholesterinämie tritt in der Bevölkerung bei jedem 500. auf und ist mit einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden. Bei nicht ausreichender Behandlung manifestiert sich bereits ab dem 30. Lebensjahr eine koronare Herzkrankheit.

KLASSIFIKATION VON FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

Dyslipoproteinämien sind Stoffwechselstörungen, die durch die Konzentrations- und/oder Kompositionsveränderung eines oder mehrerer Lipoproteine im Plasma gekennzeichnet sind. Man unterscheidet primäre und sekundäre Fettstoffwechselstörungen:

I. Primäre Hypercholesterinämien

II. Primäre Hypertriglyceridämien

- familiäre Hypertriglyceridämie
- Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom

III. Gemischte Hyperlipidämien

- familiäre Dysbetalipoproteinämie
- familiäre kombinierte Hyperlipidämie

FOLGEERKRANKUNGEN

Die Hypercholesterinämie, bedingt durch die Vermehrung der LDL-Partikel im Plasma, ist als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) gesichert. Der generelle Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceridkonzentrationen und der Entstehung einer Atherosklerose ist aus methodischen Gründen schwer belegbar. Hypertriglyceridämien, bedingt durch den Anstieg der VLDL oder bestimmter anderer triglyceridreicher Lipoproteine (Chylomikronen- und VLDL-Remnants), können jedoch bei gleichzeitig erniedrigtem HDL-Cholesterin oder bei abnormer Zusammensetzung der Lipoproteinpartikel ebenfalls zu Gefäßschädigungen führen. Unabhängig von einem möglichen Atheroskleroserisiko besteht bei stark erhöhten Triglyceridkonzentrationen (>1.000 mg/dl) die Gefahr für ein Chylomikronämiesyndrom mit akuter Pankreatitis und Mikrozirkulationsstörungen.

Die alleinige Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration reicht zur vollständigen Beurteilung des Atheroskleroserisikos sowie zur Ableitung von Therapieentscheidungen nicht aus. Es ist in jedem Fall erforderlich, die LDL-Cholesterin- sowie HDL-Cholesterinkonzentration als auch Triglyceridkonzentration zu bestimmen. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern sind erniedrigte HDL-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für die koronare

Herzkrankheit verbunden. Auch wenn das Gesamtcholesterin unter 200 mg/dl gemessen wird, kann ein erhöhtes Atheroskleroserisiko vorliegen, wenn dabei das HDL-Cholesterin unter 40 mg/dl (1,03 mmol/l) liegt.

PRINZIPIEN DER DIAGNOSTIK

Die Bestimmung der Ausgangs-Lipidparameter sollte nüchtern erfolgen (12 Std. seit der letzten Nahrungsaufnahme) und kann ggf. im Abstand von 2–6 Wochen wiederholt werden, falls die Therapie nicht bereits nach der ersten Bestimmung eingeleitet wurde. Bei deutlich erhöhten Triglyceridwerten sollte eine erneute Messung der Triglyceridkonzentration nach einer wenigstens einwöchigen Alkoholkarenz erfolgen.

Die Untersuchungsergebnisse sind als „normal“ einzustufen, wenn:

- Gesamtcholesterin <200 mg/dl (5,16 mmol/l)
- HDL-Cholesterin ≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l)
- Triglyceride <150 mg/dl (1,70 mmol/l)
- keine positive Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit besteht.

Bei positiver Familienanamnese für eine frühzeitige Manifestation einer koronaren Herzkrankheit muss das Vorliegen einer familiären Hyperlipidämie ausgeschlossen werden. Zur besseren Einschätzung des individuellen Risikos kann eine Bestimmung von Lipoprotein (a) erwogen werden. Eine erhöhte Konzentration von Lp (a) ist ein zusätzlicher Indikator für die Therapiebedürftigkeit.

Berechnung des LDL-Cholesterins nach Friedewald

$$\text{LDL-Cholesterin (mg/dl)} = \text{Gesamtchol. (mg/dl)} - \text{HDL-Chol. (mg/dl)} - [\text{Triglyceride (mg/dl)}]$$

Die Friedewaldformel kann nicht angewendet werden bei Plasma-Triglyceridkonzentrationen >400 mg/dl (4,57 mmol/l).

DIAGNOSE

I. Primäre Hypercholesterinämien (LDL-Cholesterinkonzentration erhöht) liegen vor mit:

leicht erhöhtem Risiko, wenn Gesamtcholesterin 200-300 mg/dl (5,16-7,74 mmol/l)

LDL-Cholesterin >160 mg/dl (4,13 mmol/l) und nicht mehr als 1 Risikofaktor vorliegt
Triglyceride <150 mg/dl (1,70 mmol/l)

mäßig erhöhtem Risiko, wenn Gesamtcholesterin 200-300 mg/dl (5,16-7,74 mmol/l)

LDL-Cholesterin >130 mg/dl (3,35 mmol/l)

und zwei und mehr zusätzliche Risikofaktoren vorliegen

Triglyceride <150 mg/dl (1,70 mmol/l)

hohem Risiko, wenn

bei Patienten mit manifester KHK, Diabetes und äquivalentem Risiko
Gesamtcholesterin >200 mg/dl (5,16 mmol/l)

LDL >100 mg/dl (2,58 mmol/l)

Triglyceride <150 mg/dl (1,70 mmol/l)

II. Primäre Hypertriglyceridämien

a) familiäre Hypertriglyceridämie

Meist Triglyceridkonzentrationen zwischen 150 und 500 mg/dl (1,70 und 5,65 mmol/l), oft erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentrationen. Wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen, besteht kein erhöhtes Atheroskleroserisiko.

b) Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom (Triglyceridkonzentration >1.000 mg/dl (11,29 mmol/l))

Diese schwere Form der Hypertriglyceridämie ist meist gekennzeichnet durch eine Vermehrung der VLDL und der Chylomikronen im Blut. Auszuschließen sind sekundäre Ursachen, wie z.B. Leber- und Nierenerkrankungen, Alkoholabusus, Pankreatitis und Diabetes mellitus, die eine bestehende mäßige Hypertriglyceridämie zur Entgleisung bringen. Zur Überprüfung der familiären Disposition ist eine Untersuchung an Erwachsenen Verwandten ersten Grades erforderlich.

Liegt die Triglyceridkonzentration über 1.000 mg/dl (11,29 mmol/l), so steigen sowohl Plasma- als auch Vollblutviskosität an. Da die Plasma-viskosität eine der Hauptdeterminanten der Mikrozirkulation ist, können dadurch schwerwiegende Folgeerkrankungen (Chylomikronämie-Syndrom) auftreten wie:

- akute Pankreatitis
- zerebrale Minderperfusion
- Angina pectoris

III. Gemischte Hyperlipidämien

a) familiäre Dysbetalipoproteinämie (Remnant-Erkrankung)

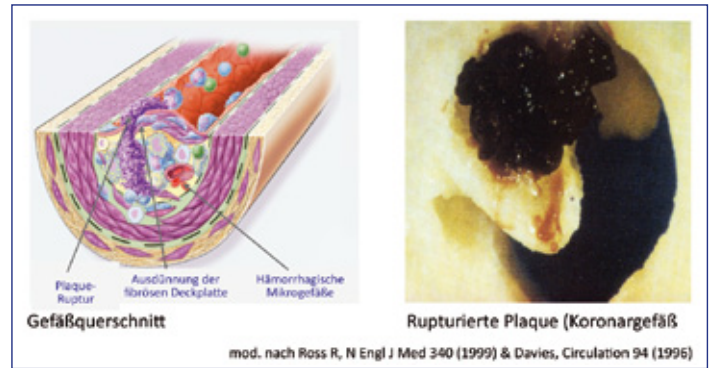
Hinweisend ist (bei Angaben in mg/dl) eine in gleichem Ausmaß erhöhte Cholesterin- und Triglyceridkonzentration (Quotient Cholesterin/Triglyceride von 0,7 bis 1,3), verursacht durch eine Anreicherung von Chylomikronen- und VLDL-Remnants im Plasma. Weiterführend ist die Lipoproteinelektrophorese (breite beta-Bande) oder die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Phänotyps.

b) familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Typisch ist das Vorhandensein verschiedener Phänotypen einer Hyperlipidämie (isolierte Hypercholesterinämie, isolierte Hypertriglyceridämie oder eine gemischte Hyperlipoproteinämie mit gleichzeitiger Erhöhung der LDL-Cholesterin- und Triglyceridkonzentration) innerhalb einer Familie bei gleichzeitig positiver Familienanamnese für eine frühzeitige koronare Herzkrankheit.

THERAPIEZIELE

Ziel der lipidsenkenden Therapie ist die Verminderung des Risikos von Folgeerkrankungen. Die Therapieziele orientieren sich am Globalrisiko des Patienten. Entspre-



Atherosklerotischer Plaque mit Ruptur

chend dem Globalrisiko wird ein Zielwert für das LDL-Cholesterin festgesetzt. Das Globalrisiko setzt sich zusammen aus folgenden Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin sowie dem Vorliegen von Rauchen, Diabetes mellitus und genetischer Belastung. Das Ausmaß der Gefährdung lässt sich aus sogenannten Risikoscores ermitteln (PROCAM, ESC). Zur Behandlung gehört eine umfassende Beratung, die sich nicht auf die Fettstoffwechselstörung allein beschränken sollte.

I. Therapieziele bei primären Hypercholesterinämien (LDL-Cholesterinkonzentration erhöht):

- mit weniger als zwei weiteren Risikofaktoren

LDL-Cholesterin <160 mg/dl (4,14 mmol/l)

- mit zwei oder mehr weiteren Risikofaktoren

LDL-Cholesterin <130 mg/dl (3,35 mmol/l)

- bei Vorhandensein einer Gefäßerkrankung (z.B. Herzinfarkt), Diabetes oder ein 10-Jahres-Risiko für eine Gefäßerkrankung, das über 20% liegt

LDL-Cholesterin <100 mg/dl (2,58 mmol/l)

II. Therapieziele bei primären Hypertriglyceridämien:

a) familiärer Hypertriglyceridämien:

Triglyceride <150 mg/dl (1,70 mmol/l)

Zusätzlich Diabetes mellitus Triglyceride <150 mg/dl (1,70 mmol/l)

b) Chylomikronämie und Chylomikronämiesyndrom:

Versuch der Senkung der Triglyceridkonzentrationen in die Nähe bzw. in den Normbereich.

III. Therapieziele bei gemischten Hyperlipidämien mit:

- weniger als zwei weiteren Risikofaktoren
LDL-Cholesterin <160 mg/dl (4,14 mmol/l)
Triglyceridwerte <150 mg/dl (1,70 mmol/l)
- zwei oder mehr weiteren Risikofaktoren
LDL-Cholesterin <130 mg/dl (3,35 mmol/l)
Triglyceridwerte <150 mg/dl (1,70 mmol/l)
- bei Vorhandensein einer Gefäßerkrankung (z.B. Herzinfarkt), Diabetes oder ein 10-Jahres-Risiko für eine Gefäßerkrankung, das über 20% liegt
LDL-Cholesterin <100 mg/dl (2,58 mmol/l)
Triglyceridwerte <150 mg/dl (1,70 mmol/l)
- bei Vorhandensein einer Gefäßerkrankung (z.B. Herzinfarkt) und Diabetes, bei Zustand nach akutem Koronarsyndrom
LDL-Cholesterin <70 mg/dl (1,80 mmol/l)
Triglyceridwerte <150 mg/dl (1,70 mmol/l)

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK)

Zielwerte der Blutfette

LDL-Cholesterin <100 mg/dl

HDL-Cholesterin >40 mg/dl

Triglyceride <200 mg/dl

Dietz R et al., Z Kardiol 2003; 92:501-21

THERAPEUTISCHES VORGEHEN

Die klinische Wirksamkeit von lipidregulierenden Maßnahmen konnte in nahezu allen Interventionsstudien nachgewiesen werden. Je höher das Gesamtrisiko und die Ausgangswerte lagen und je effektiver die LDL-Cholesterinsenkung durchgeführt wurde, umso ausgeprägter war der günstige Einfluss auf den Verlauf der koronaren Herzkrankheit.

KLINISCHE WIRKSAMKEIT VON THERAPEUTISCHEN NICHT MEDIKAMENTÖSEN MASSNAHMEN

- a) bei erhöhtem LDL-Cholesterin
- kaloriengerechte Ernährung
 - Reduktion von Nahrungsfett



Foto: Fotolia

Risikofaktor amerikanisches Frühstück – doch selbst eine strenge cholesterinarme Diät senkt das LDL-Cholesterin meist nicht mehr als 15%

- Ersatz der gesättigten Fettsäuren durch ein- oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren
- Einschränkung der Cholesterinzufuhr auf 300 mg pro Tag
- Erhöhung des Ballaststoffanteils

b) bei Hypertriglyceridämie

- Zur Senkung hoher Triglyceridkonzentrationen steht Alkoholkarenz im Vordergrund.
- Anstelle von leicht resorbierbaren Zuckern sollten ballaststoffreiche Kohlenhydratträger bevorzugt werden.

FETTARME KOST

Bei allen Fettstoffwechselstörungen ist regelmäßige körperliche Aktivität und bei Übergewicht (Bauchumfang: Frauen >88 cm, Männer >102 cm; Body-Mass-Index >25 kg/m²) eine anhaltende Gewichtsreduktion empfehlenswert. Günstig sind Ausdauerorientierte Aktivitäten (Walking, for-

ciertes Spazierengehen, Radfahren und Schwimmen) von 30 Minuten pro Tag. Bei Umfängen von 30 Minuten pro Aktivitätseinheit sind bereits moderate Intensitäten (50% maximale Herzfrequenz) und Häufigkeiten (mindestens 3x pro Woche) nützlich.

PRINZIPIEN DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE

Sollte die Änderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten nicht zum gewünschten Therapieziel führen, ist eine Pharmakotherapie der Dyslipoproteinämien erforderlich (im Allgemeinen nach 3 Monaten, wenn noch keine manifeste Gefäßerkrankung vorliegt). Zu beachten ist, dass bei Patienten mit gerade durchgemachtem Myokardinfarkt die LDL-Cholesterinkonzentration bis zu 3 Monate falsch niedrig sein kann. Erst nach dieser Zeit kann die Erhaltungsdosis des Cholesterinsenkers endgültig beurteilt werden.

EMPFEHLUNGEN ZUR MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE

I. Primäre Hypercholesterinämien:

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine), z.B. Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin. Die Standarddosen dieser Medikamente senken das LDL-Cholesterin in der Regel um 30–40%. Eine Verdopplung der Dosis führt nur zu einer weiteren Wirkungssteigerung um 6%. Mit steigenden Dosen

Wirkmechanismus Lipidsenker

Die Wirkung von Statinen als Lipidsenker beruht auf Ihrer Hemmung der **HMG-CoA-Reduktase**. Das Enzym HMG-CoA wird zur **Biosynthese** von **Cholesterin** benötigt. Wird das Enzym inhibiert, entsteht in den Zellen ein relativer Cholesterinmangel. Die Leberzellen produzieren vermehrt **LDL**-Rezeptoren, die das Lipoprotein geringer Dichte aus dem Blut durch **Endozytose** aufnehmen. Die positiven Effekte, die Statine auf das Überleben von Patienten nach kardiovaskulären Ereignissen (wie z.B. Herzinfarkt) haben, können allerdings nicht allein mit ihrem lipidsenkenden Effekt erklärt werden. Man nimmt mittlerweile an, dass Statine indirekt entzündungshemmend auf instabile atherosklerotische Ablagerungen (Plaques) wirken. Oxidiertes LDL, das in instabilen Plaques eingelagert ist, scheint Entzündungszellen wie Monozyten und Lymphozyten anzulocken. Im Rahmen der so entstandenen Entzündung des Plaques werden Matrix-abbauende Enzyme (Matrixmetalloproteinasen) gebildet. Die Matrixmetalloproteinasen bauen Kollagen ab, das den Plaques mechanische Festigkeit vermittelt. Die Statine reduzieren anscheinend die Einlagerung von oxidiertem LDL. Folglich verhindern oder verringern sie die Einwanderung von Entzündungszellen und die Bildung von Matrixmetalloproteinasen. Durch wird die Plaque-Stabilität auf lange Sicht erhöht, wenngleich die Dicke der Ablagerungen nicht oder nur sehr wenig zurückgeht.

steigt aber das Nebenwirkungsrisiko (Transaminasen, CK). Werden die Zielwerte mit Statinen nicht erreicht, besteht die Möglichkeit der Kombination mit Nikotinsäure, Fibraten, Austauschharzen oder dem Cholesterinresorptionshemmer wie Ezetimib. Dies führt zu einer weiteren Senkung um bis zu 20-25%.

Ionenaustauscherharze sind nicht systemische Therapieoptionen, die eine LDL-Cholesterin-Senkung von 15-30% ermöglichen. Mit Colesevelam steht seit 2008 ein verbessertes Medikament dieser Substanzklasse in Tablettenform zur Verfügung. Es zeigt im Gegensatz zu den alten Austauschharzen wie Colestyramin keine gastrointestinalen Verträglichkeitsprobleme und kann auch sehr gut in Kombination mit einem Statin und/oder Ezetimibe eingenommen werden.

Bei schweren Formen der Hypercholesterinämie, wenn bereits eine koronare Herzkrankung eingetreten ist und die Ernährungsumstellung in Verbindung mit einer medikamentösen Kombinationstherapie nicht zur ausreichenden Senkung des LDL-Cholesterins geführt hat, ist eine LDL-Apherese (extrakorporale LDL-Elimination) indiziert.

Bei sekundären Fettstoffwechselstörungen steht, wenn möglich, die konsequente Therapie der Grundkrankheit im Vordergrund. Falls dies nicht ausreicht, muss, unter Abwägung der Lebensqualität, wie bei primären Fettstoffwechselstörungen vorgegangen werden.

II. Primäre Hypertriglyceridämien:

Neben absoluter Alkoholkarenz kann die Therapie mit Fibraten, Nikotinsäure oder Fischölpräparaten durchgeführt werden. Überzeugende Studiendaten liegen derzeit zu dieser Indikation nicht vor.

III. Gemischte Hyperlipidämien:

Im Vordergrund steht der Versuch, das LDL-Cholesterin zum Zielwert zu bringen (s.o.). Bei der familiären kombinierten Hyperlipidämie richtet sich die Therapie nach der ak-

Kontrolluntersuchungen unter Therapie

- **Diätetische Therapie/Lebensstilumstellung:** alle 3 Monate (Bestimmung von Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin sowie Triglyceriden).
- **Medikamentöse Therapie:** 4 Wochen nach Therapiebeginn (Bestimmung von Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride). Bei Statintherapie Kontrolle von Transaminasen und CK
- **Stabile diätetische und/oder medikamentöse Einstellung** und mäßig erhöhtes Risiko: alle 6-12 Monate.
- **Stabile Einstellung und hohes Risiko:** alle 6 Monate (Bestimmung von Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin sowie Triglyceriden).
- **Schwere Hypertriglyceridämie:** zunächst in 1-2-wöchigem, später in 6-wöchigem Abstand erforderlich.

tuell bestehenden Lipoproteinkonstellation. Die familiäre Dysbetalipoproteinämie und die familiäre kombinierte Hyperlipidämie sollte bereits bei relativ gering erhöhten Triglyceridkonzentrationen, nach Ausschöpfung diätetischer Maßnahmen, medikamentös behandelt werden.

Primär werden hier Statine eingesetzt. Bei Hochrisikopatienten, bei denen hohe Triglyceride und niedrige HDL-Cholesterinwerte vorliegen, kann mit Fibraten (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat) und/oder Nikotinsäure kombiniert werden. ■

Dr. Ramona Pauli, München

Was zahlt die Kasse?

Für den Arzt in der Praxis sind die Arzneimittelrichtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen verbindlich. Danach sind Lipidsenker nur erstattungsfähig bei

- * bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskulärer Manifestation, pAVK)
- * hohem kardiovaskulärem Risiko (>20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)

Bei einigen Präparaten muss der Patient auch beim Kassenrezept mehr zuzahlen. Dies ist der Fall bei den Präparaten Atorvastatin/Sortis® (Pfizer) und Rovustatin/Crestor® (Astra Zeneca), da die Hersteller sich dem staatlich verordneten Festbetrag nicht gebeugt haben. Rovustatin ist zudem nicht zur Behandlung der Atherosklerose bzw. zur kardiovaskulären Prävention zugelassen.