

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis (Stand September 2011)

1. Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen sind in der BRD und weltweit die häufigste Krankheits- und Todesursache. Die Hauptfaktoren der zugrunde liegenden Atherosklerose sind Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und das Rauchen. Eine Veränderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten stellt die erste Stufe zur erfolgreichen Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen dar.

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-Kreislaufkrankungen verbunden. Bei nicht ausreichender Behandlung manifestiert sich bereits ab dem 30. Lebensjahr eine koronare Herzkrankheit.

Die hier beschriebenen Vorgehensweisen stellen Handlungsempfehlungen für eine adäquate Diagnostik, Therapie und Langzeitbehandlung von Dyslipoproteinämien dar.

2. Einführung in die Problematik von Fettstoffwechselstörungen

Dyslipoproteinämien sind Stoffwechselstörungen, die durch die Konzentrations- und/oder Kompositionsveränderung eines oder mehrerer Lipoproteine im Plasma gekennzeichnet sind.

Folgende Hauptlipoproteinklassen werden unterschieden:

- Chylomikronen
- Very-Low-Density Lipoproteine (VLDL)
- Low-Density Lipoproteine (LDL)
- High-Density Lipoproteine (HDL)

Fettstoffwechselstörungen können primäre und/oder sekundäre Ursachen haben. Vor der Diagnose von primären Fettstoffwechselstörungen müssen daher sekundäre Formen ausgeschlossen werden, die z. B. bei Diabetes mellitus, Nieren-, Leber- oder Schilddrüsenerkrankungen auftreten können.

Die primären Fettstoffwechselstörungen werden in drei Gruppen klassifiziert:

- I. **Primäre Hypercholesterinämien (LDL-Cholesterinkonzentration erhöht)**
- II. **Primäre Hypertriglyceridämien**
 - a) familiäre Hypertriglyceridämie
 - b) Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom
- III. **Gemischte Hyperlipidämien**
 - a) familiäre Dysbetalipoproteinämie
 - b) familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Die Hypercholesterinämie, bedingt durch die Vermehrung der LDL-Partikel im Plasma, ist als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) gesichert.

IV. **Familiäre Hypercholesterinämie ist gekennzeichnet durch:**

- LDL-Cholesterinkonzentration > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) und
- positive Familienanamnese für die koronare Herzkrankheit oder
- eine Erhöhung der LDL-Cholesterinkonzentration ähnlichen Ausmaßes bei einem Elternteil oder/und Geschwister.

Zur Ergänzung der klinischen Diagnostik bei Verdacht auf einer schweren familiären Hypercholesterinämie kann ein Screening auf Mutationen (LDL-Rezeptor, PCSK9, Apo B) durchgeführt werden. Der Nachweis einer funktionellen relevanten Mutation ist beweisend.

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 (> 1000 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.

*)

Cholesterin in mmol/l = [Cholesterin in mg/dl] / 38,67

Triglyceride in mmol/l = [Triglyceride in mg/dl] / 87,5

Umrechnung möglich unter www.lipid-liga.de.

**)

direkte Bestimmung oder Berechnung nach Friedewald:

LDL-Cholesterin (mg/dl) = Gesamtchol. (mg/dl) – HDL-Chol. (mg/dl) – [Triglyceride (mg/dl)] / 5

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

3. Vorgehen zur Risikostratifizierung

Ist die Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit negativ und bestehen keine weiteren Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen, so ist eine Erstbestimmung des Gesamtcholesterins ab dem 10. Lebensjahr zu empfehlen (z. B. im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, bei Gesundheitsaktionen oder Berufseintritt). Die Bestimmung wird ab dem 35. Lebensjahr als Vorsorgeleistung von den Kassen übernommen.

Folgende **Risikofaktoren** für eine koronare Herzkrankheit sollten bei der Risikostratifizierung berücksichtigt werden:

Geschlecht und Alter: Mann > 45 Jahre Frau > 55 Jahre	Zigarettenrauchen
positive Familienanamnese für koronare Herzerkrankung (positiv = Manifestation der koronaren Herzkrankheiten bei Männern vor dem 60. Lebensjahr, bei Frauen vor dem 70. Lebensjahr)	Arterielle Hypertonie
	Diabetes mellitus
	HDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l)

3.1 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 \geq 40 mg/dl (1,03 mmol/l)
- Triglyceride < 150 mg/dl (1,70 mmol/l)
- keine positive Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit besteht.

Eine Kontrolluntersuchung der Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterinkonzentration sowie der Triglyceridkonzentration im Blut ist alle 2 Jahre zu empfehlen. Frühere Kontrollen sind

erforderlich, falls sich die Lebensumstände ändern (z. B. Gewichtszunahme, Eintritt in die Menopause, Zigarettenkonsum, Auftreten eines Hypertonus).

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.

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 können unter folgenden Bildern auftreten:

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 > 1000 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 1000 mg/dl (11,29 mmol/l), so steigen sowohl Plasma- als auch Vollblutviskosität an. Da die Plasmapviskosität eine der Hauptdeterminanten der Mikrozirkulation ist, können dadurch schwerwiegende Folgeerkrankungen (Chylomikronämie-Syndrom) auftreten wie:

- akute Pankreatitis
- cerebrale 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.

3.2 Therapieziele

Ziel der lipidsenkenden Therapie ist die Verminderung des Risikos von Folgeerkrankungen. Die Therapieziele orientieren sich am Globalrisiko des Patienten. Entsprechend 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 Zigarettenkonsum, 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)

b) Chylomikronämie und Chylomikronämiesyndrom:

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

III. Therapieziele bei gemischten Hyperlipidämien mit:

- **mit weniger als zwei weiteren Risikofaktoren**
LDL-Cholesterin < 160 mg/dl (4,14 mmol/l)
Triglyceridwerte < 150 mg/dl (1,70 mmol/l)

- **mit 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)

3.3 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
- 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 Ausdauer-orientierte Aktivitäten (Walking, forciertes 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 3 x 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). Die Ernährungsumstellung sollte auch unter der medikamentösen Therapie beibehalten werden. Da Patienten mit bereits nachgewiesener atherosklerotischer Manifestation ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines koronaren Ereignisses haben, sollte frühzeitig eine medikamentöse Therapie mit einem Statin begonnen werden. 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, 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 steigt 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 wie Colestyramin sind wirksam, führen wegen schlechter Verträglichkeit sehr häufig zu Complianceproblemen.

Bei **schweren Formen der Hypercholesterinämie**, wenn bereits eine koronare Herzerkrankung 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 Omega-3-Fettsäuren 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 aktuell 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 und Omega-3-Fettsäuren kombiniert werden.

3.4 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.

Bundesweiter Ärztlicher Beratungsdienst:

Im Rahmen ihres bundesweiten ärztlichen Beratungsdienstes stehen die Experten der DGFF der Ärzteschaft zu Fragen der Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen und damit verbundenen Folgeerkrankungen ihrer Patienten zur Verfügung. Der Service ist kostenlos, der Rat suchende Arzt trägt lediglich die eigenen Telefon- bzw. Portokosten.

Zentrale Leitstelle zur Aufnahme und Weiterleitung der ärztlichen Fragen an die jeweiligen fachärztlichen Experten ist die Geschäftsstelle der DGFF. Zur Klärung von diagnostischen und therapeutischen Fragen ist die Übersendung der vollständigen Patienteninformationen (anonymisiert), d.h. Familienanamnese, Befunde incl. Lipidprofil, durch den Arzt erforderlich: DGFF Lipid-Liga e.V., „Ärztlicher Beratungsdienst“

Waldklausenweg 20, 81377 München

Telefon: (0 89) 7 19 10 01, Telefax: (0 89) 7 14 26 87

E-Mail: info@lipid-liga.de, Internet: www.lipid-liga.de

Der Beratungsdienst ist für die Ärzteschaft auch Online unter www.lipid-liga.de nutzbar. Neben der Möglichkeit der Freiformulierung steht zur Beurteilung der Lipoproteindiagnostik ein Fragebogen zur Dokumentation der Lipidwerte, Familienanamnese, weiterer KHK-Risikopatienten, Medikation und Begleiterkrankungen zur Verfügung. Dieser Fragebogen sollte bei jeder patientenbezogenen Anfrage unbedingt ausgefüllt werden. Der Bogen wird direkt an die zentrale Leitstelle per E-Mail weitergeleitet.

Grundsätzliche Fragen werden auch telefonisch aufgenommen und zur Beantwortung an den entsprechenden Experten weitergeleitet. Außerhalb der Bürozeiten übernimmt der Anrufbeantworter die Aufzeichnung.

Impressum

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung
von Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen

DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Waldklausenweg 20

81377 München

Telefon: (0 89) 7 19 10 01

Telefax: (0 89) 7 14 26 87

E-Mail: info@lipid-liga.de

Internet: www.lipid-liga.de

Verantwortlich für den Inhalt:

Prof. Dr. med. Achim Weizel, Mannheim

1. Vorsitzender DGFF Lipid-Liga e.V.

München im Mai 2009