

Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Die Arzneimittelrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat am 8. Januar 1999 die Neufassung der Arzneimittelrichtlinien verabschiedet.

Die Richtlinien bringen zusätzliche Verordnungseinschränkungen für gesetzlich Versicherte, wie der nachfolgende Richtlinientext dokumentiert:

- Lipidsenker (8.1.3, 8.1.4)
 - ausgenommen Monopräparate bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko zur Sekundärprävention und vorausgegangenen oder gleichzeitig eingeleiteten nichtmedikamentösen Maßnahmen. Der Einsatz der Lipidsenker ist in der ärztlichen Dokumentation zu begründen (Regeldokumentation nach 9).
 - ausgenommen Monopräparate bei primärer familiärer, autosomal-dominant vererbbarer Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie. Der Einsatz der Lipidsenker ist durch Angabe der Indikation in der ärztlichen Dokumentation zu begründen (Regeldokumentation nach 9).

Noch sind diese Richtlinien wegen einer einstweiligen Verfügung des Landgerichts Hamburg nicht in Kraft getreten. Diese einstweilige Verfügung wurde jedoch nicht aus Gründen, die die Lipidsenker tangieren, erlassen. Daher ist mit dem Inkrafttreten der Richtlinien zu den Lipidsenkern in absehbarer Zeit zu rechnen.

Indikation und Dokumentation im Praxisalltag

Die nachfolgende Auflistung beschreibt autosomal dominant vererbte Fettstoffwechselstörungen, deren Therapie mit Lipidsenkern im Rahmen der sekundären und primären Prävention in der Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen bleiben. Um eine bessere Abgrenzung zu erlauben, werden auch jene Fettstoffwechselstörungen aufgeführt, die nicht autosomal dominant vererbt werden.

Diese Auflistung bedeutet nicht, daß sich die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. der Meinung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen anschließt. So sind bei den von der Kommission gewählten Definitionen die Fettstoffwechselstörung des Diabetikers, die meisten Formen der familiären Dysbetalipoproteinämie oder die polygene Hypercholesterinämie mit gleichzeitig vorhandenen anderen Risikofaktoren nicht berücksichtigt. Ohne Zweifel haben gerade diese Konstellationen ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

**Deutsche
Gesellschaft zur
Bekämpfung
von Fettstoffwechsel-
störungen
und ihren Folge-
erkrankungen
DGFF (Lipid-Liga)
e. V.**

Primärprävention bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko

I. Hypercholesterinämien mit autosomal dominantem Erbgang

Familiäre Hypercholesterinämie

Zugrunde liegt eine Mutation des LDL-Rezeptorgens. Bei der homozygoten Form (Häufigkeit 1 : 1 000 000) liegen de facto keine funktionsfähigen LDL-Rezeptoren vor, bei Heterozygotie (Häufigkeit 1 : 500) ist die Aktivität der LDL-Rezeptoren um etwa 50 % vermindert. LDL können daher nicht in ausreichendem Umfang in die Zellen aufgenommen und verstoffwechselt werden. Als Konsequenz kommt es bei den homozygoten Patienten zu einem Anstieg der LDL-Cholesterinkonzentration im Blut auf Werte von 500 - 1000 mg/dl, bei der heterozygoten Form auf Werte von 220 - 650 mg/dl. Bei der homozygoten Form ist mit dem ersten Herzinfarkt vor dem 15. Lebensjahr zu rechnen, bei der heterozygoten Form kommt es, wenn keine ausreichende Behandlung erfolgt, zum Auftreten des ersten Herzinfarktes meistens zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Im Alter von 60 Jahren haben 70 % der Männer und 45 % der Frauen klinische Zeichen einer koronaren Herzerkrankung.

In der Praxis erfolgt die Diagnose der familiären Hypercholesterinämie wie folgt:

1. LDL-Cholesterin > 220 mg/dl und
2. Positive Familienanamnese für die koronare Herzkrankheit oder
3. LDL-Hypercholesterinämie ähnlichen Ausmaßes bei einem Elternteil oder Geschwistern.

Familiärer Defekt des Apolipoproteins B-100

LDL können nicht in normalem Umfang über den LDL-Rezeptor verstoffwechselt werden, da der Austausch einer Aminosäure des Apolipoproteins B-100 zum Verlust der Bindungsfähigkeit an das Rezeptorprotein führt. In der Regel liegen heterozygote Formen (Häufigkeit 1 : 750) vor, so daß etwa die Hälfte der LDL noch normal an den LDL-Rezeptor binden können. IDL werden, da sie im Gegensatz zu LDL noch Apolipoprotein E enthalten, normal abgebaut. Die LDL-Cholesterinkonzentration im Serum variiert sehr stark. Neben nur mäßig erhöhten Konzentrationen werden auch Werte wie bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie gefunden. Das kardiovaskuläre Risiko wird durch die Höhe des LDL-Cholesterins bestimmt.

Die Diagnose erfolgt in der Praxis wie bei der familiären Hypercholesterinämie. Das therapeutische Vorgehen ist von der Differenzierung, ob eine familiäre Hypercholesterinämie mit Rezeptordefekt oder ein familiär defektes Apolipoprotein B-100 vorliegt, nicht abhängig.

Apolipoprotein E-Polymorphismus

Bei Vorliegen des Apolipoprotein-E-Phänotyps E 4/4 oder E 3/4 soll das Nahrungscholesterin, das normalerweise nur zu 50 % resorbiert wird, in einem höheren Ausmaß vom Körper aufgenommen werden. Da die Leberzelle dann weniger LDL aus dem Blut zur Deckung des Cholesterinbedarfs benötigt, resultiert daraus eine Erhöhung der LDL-Cholesterinkonzentration. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß auch eine schnellere Aufnahme der Chylomikronen-Remnants in die Leber erfolgt. Ein wesentlicher Teil der Patienten, die unter polygener Hypercholesterinämie (siehe unten) eingeordnet werden, haben als Ursache einen Apolipoprotein-E-Polymorphismus.

Familiär kombinierte Hyperlipidämie

Die Leberzelle synthetisiert kleine triglyceridarme, damit Apolipoprotein B-100-reiche VLDL-Partikel, die eine hohe atherogene Potenz haben. Intermittierend kann auch die Triglycerid-Synthese in der Leber gesteigert sein, so daß sich die Störung entweder als Hypertriglyceridämie, LDL-Hypercholesterinämie oder gemischte Hyperlipidämie manifestieren kann. Die Erhöhung der Serumkonzentrationen von Cholesterin und Triglyceriden ist meist nur gering ausgeprägt (200 - 300 mg/dl). Die Häufigkeit in der Bevölkerung liegt bei 1 : 200. Bei jüngeren Patienten mit Herzinfarkt ist sie die häufigste Fettstoffwechselstörung.

Die Diagnose wird in der Praxis gestellt durch:

1. Mäßige Erhöhung von LDL-Cholesterin (bis 220 mg/dl) und
2. Positive Familienanamnese für die koronare Herzkrankheit
3. Typisch ist, daß in der Familie Verwandte 1. Grades unterschiedliche Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämien, Hypertriglyceridämien, Erhöhung von LDL-Cholesterin und Triglyceriden) aufweisen.

II. Nicht autosomal dominant vererbte Hypercholesterinämien

Polygene Hypercholesterinämie

Geringe Veränderungen von verschiedenen Genen, die jeweils nur zu einer mäßigen Erhöhung der Serumcholesterinkonzentration führen würden, verursachen bei Vorhandensein von sogenannten Manifestationsfaktoren eine u. U. stark ausgeprägte LDL-Hypercholesterinämie. Manifestationsfaktoren sind das Auftreten von Übergewicht, die Entwicklung eines Diabetes mellitus, eine zu fett- oder kalorienreiche Ernährung, eine zu hohe Zufuhr an gesättigten Fettsäuren, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder auch bestimmte Medikamente. Es handelt sich größtenteils um Ursachen, die eine sekundäre Hypercholesterinämie auslösen können. Etwa 70 % der Hypercholesterinämien in der Praxis haben eine polygene Ursache. Die Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit ist in der Regel leer.

Rein ernährungsbedingte LDL-Hypercholesterinämien

Ein meist geringer Anstieg des LDL-Cholesterins kann durch fehlerhafte Ernährung (zu hoher Energiegehalt, zu viel Fett, zu viel gesättigte Fettsäuren und Cholesterin) verursacht sein. Selbstverständlich ist in diesen Fällen die Ernährungsumstellung die einzige Therapiemaßnahme.

III. Autosomal dominant vererbte Hypertriglyceridämien

Familiäre Hypertriglyceridämie

Die Triglyceridkonzentration im Serum ist mäßig erhöht, sie liegt nüchtern meist zwischen 200 und 500 mg/dl, häufig findet sich auch eine erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentration. Die VLDL-Partikel sind triglyceridreicher und größer als bei Stoffwechselgesunden. Die Häufigkeit der familiären Hypertriglyceridämie liegt bei etwa 1 : 500. Typisch ist, daß in der Familie ausschließlich Hypertriglyceridämien nachweisbar sind.

Die familiäre Hypertriglyceridämie geht mit keinem erhöhten Atheroskleroserisiko einher. Allerdings kann sie durch Ernährungsfehler in eine Chylomikronämie oder gar ein

Chylomikronämie-Syndrom mit u. U. lebensbedrohlichen Komplikationen übergehen. Mit dem Auftreten eines Chylomikronämie-Syndroms ist ab Triglyceridkonzentrationen von etwa 1000 mg/dl zu rechnen.

Obwohl bisher kein definierter Gendefekt nachgewiesen werden konnte, ist aufgrund von Familienuntersuchungen ein autosomal dominanter Erbgang nachgewiesen.

Die diagnostischen Kriterien in der Praxis sind:

1. Isolierte Hypertriglyceridämie
2. Leere Familienanamnese für die koronare Herzkrankheit
3. In der Familie ausschließlich Hypertriglyceridämien nachweisbar.

Familiär kombinierte Hyperlipidämie

Die familiär kombinierte Hyperlipidämie kann sich auch als mäßige Hypertriglyceridämie ausprägen (etwa 50 % aller familiär kombinierten Hyperlipidämien stellen sich als Hypertriglyceridämie dar).

Diagnostische Kriterien in der Praxis sind:

1. Mäßige Erhöhung der Triglyceride (180 - 300 mg/dl) und
2. Positive Familienanamnese für die koronare Herzkrankheit
3. Typisch ist in der Familienanamnese, daß Verwandte 1. Grades unterschiedliche Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämien, Hypertriglyceridämien, Erhöhung von LDL-Cholesterin und Triglyceriden) aufweisen.

Bei Ernährungsfehlern kann sich jedoch auch die familiär kombinierte Hyperlipidämie mit wesentlich höheren Triglyceridwerten präsentieren, u. U. sogar als Chylomikronämie.

Auch bei der familiär kombinierten Hyperlipidämie kann aufgrund von Familienuntersuchungen ein autosomal dominanter Erbgang angenommen werden.

IV. Nicht autosomal dominant vererbte Hypertriglyceridämien

Fettstoffwechselstörung bei Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom

Typischerweise kommt es bei Vorliegen einer Insulinresistenz zu folgenden Veränderungen im Fettstoffwechsel:

1. Manifestation oder Verschlechterung einer Hypertriglyceridämie
2. Senkung des HDL-Cholesterins
3. Mäßige Erhöhung des LDL-Cholesterins
4. Auftreten kleiner, dichter, hoch-atherogener LDL-Partikel.

Angesichts der Tatsache, daß, je nach untersuchtem Kollektiv, 25 - 60 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II zum Zeitpunkt der Diagnose der diabetischen Stoffwechsellaage bereits eine manifeste koronare Herzkrankheit aufweisen, kommt der sorgfältigen Untersuchung und Erfassung atherosklerotischer Veränderungen und Komplikationen sehr große Bedeutung zu.

V. Autosomal dominant vererbte gemischte Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie)

Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Apolipoprotein E ist notwendig für die Bindung von Chylomikronen-Remnants und IDL an ihre Rezeptoren an den Leberzellen. Bei Apolipoprotein E 2 führt der Austausch einer einzigen Aminosäure gegenüber dem „normalen“ Apolipoprotein E 3 zum weitgehenden Verlust der Bindungsfähigkeit an die Rezeptoren. Konsequenz ist die Anreicherung von Chylomikronen-Remnants und IDL im Blut. Bei Vorliegen des Apolipoprotein-E-Phänotyps E 2/E 2 kommt es daher zu einem ähnlich stark ausgeprägten Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden im Blut (Verhältnis zwischen 0,7 und 1,3). Das Vorliegen des Apolipoprotein-E-Phänotyps E 2/E 2 reicht zur Manifestation der familiären Dysbetalipoproteinämie jedoch nicht aus. Erst wenn Faktoren, die eine sekundäre Fettstoffwechselstörung auslösen können (am häufigsten jene aus dem Bereich des Lebensstils) hinzukommen, steigen Cholesterin und Triglyceride an. Die familiäre Dysbetalipoproteinämie (Häufigkeit 1 : 10 000) geht mit einem sehr stark erhöhten Risiko für die koronare Herzerkrankung einher. Außerdem kommt es auch häufiger zu peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Schlaganfall.

Genau genommen müssen bei der familiären Dysbetalipoproteinämie dominant und rezessiv vererbte Formen unterschieden werden. Bei den rezessiv vererbten Formen müssen daher zur Krankheitsmanifestation zwei veränderte Allele vorliegen. Das Risiko der rezessiv (mit 2 Allelen) oder dominant vererbten familiären Dysbetalipoproteinämie ist jedoch vergleichbar hoch.

Hinweise auf das Vorliegen einer familiären Dysbetalipoproteinämie sind:

1. Gleich stark ausgeprägte Erhöhung von Cholesterin und Triglyceriden
2. Breite β -Bande in der Lipidelektrophorese

Familiär kombinierte Hyperlipidämie

Bei einem kleinen Teil der Patienten mit familiär kombinierter Hyperlipidämie manifestiert sich die Fettstoffwechselstörung als mäßige Erhöhung von Triglyceriden und LDL-Cholesterin.

Die diagnostischen Kriterien in der Praxis sind:

1. Mäßige Erhöhung von Triglyceriden und LDL-Cholesterin und
2. Positive Familienanamnese für die koronare Herzkrankheit
3. Typisch ist, daß in der Familie Verwandte 1. Grades unterschiedliche Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämien, Hypertriglyceridämien, Erhöhung von LDL-Cholesterin und Triglyceriden) aufweisen

Sekundärprävention bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko

Darunter ist zu verstehen:

1. Klinisch manifeste koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit kann sich in verschiedenen klinischen Bildern manifestieren:

- Angina pectoris
- Herzinfarkt

- Wandkontraktionsstörungen
- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- Papillarmuskeldysfunktion

2. Koronarangiographisch nachgewiesene koronare Herzkrankheit
3. Durch andere technische Untersuchungen nachgewiesene Durchblutungsstörungen der Herzmuskulatur (z. B. Veränderungen im EKG, pathologisches Belastungs-EKG, etc.)
4. Z. n. Schlaganfall aller Schweregrade
5. Nachgewiesene atherosklerotische Veränderungen an der A. carotis
6. Klinisch manifeste periphere arterielle Verschlusskrankheit
7. Nachgewiesene atherosklerotische Veränderungen an den beinversorgenden Arterien

Anmerkung:

Bei Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, bei Z. n. Schlaganfall oder bei atherosklerotischen Veränderungen der A. carotis steigt auch das Risiko für eine koronare Herzkrankheit erheblich an.