



Wissen zählt.
Für Herz und Gefäße

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Karl Winkler, Freiburg

Kardiale Spätkomplikationen

Patient mit schwerstem Chylomikronämiesyndrom

Sabine Fischer und Ulrich Julius

Das Chylomikronämiesyndrom ist eine besonders schwere Form einer Hypertriglyzeridämie. Es ist gekennzeichnet durch Nüchterntriglyzeride $> 10 \text{ mmol/l}$ (882 mg/dl). Bei Patienten mit einem Chylomikronämiesyndrom ist das Plasma trüb bis milchig weiß und rahmt bei längerem Stehen auf, insbesondere bei 4°C (Kühlschranktest).

Das Chylomikronämiesyndrom ist die dritthäufigste Ursache für die akute Pankreatitis nach Gallengangssteinen und Alkoholabusus. Alkoholabusus und das Chylomikronämiesyndrom sind pathogenetisch eng verbunden, da Alkohol die Aktivität der Lipoprotein-Lipase supprimiert, die entscheidend am Abbau der Chylomikronen und VLDL beteiligt ist.

Erhöhte Triglyzeride sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert [1, 2, 3] und als eigenständiger Risikofaktor akzeptiert. Pro 1 mmol/l (88 mg/dl) Triglyzeridanstieg nimmt das kardiovaskuläre Risiko bei Männern um 14% und bei Frauen um 37% zu [4]. Die Beziehung zwischen hohen Triglyzeridspiegeln und kardiovaskulärem Risiko besteht wahrscheinlich besonders bei Diabetikern, vermittelt durch Insulinresistenz und das metabolisch-vaskuläre Syndrom. Triglyzeridreiche Lipoproteine sind Chylomikronen, VLDL und IDL. Chylomikronen und VLDL beeinflussen sich im Abbau gegenseitig ungünstig. Nach einer Fettbelastung kommt es zum massiven Anstieg der Triglyzeride [5], wodurch die Cholesterinmasse ansteigt, denn je länger ein triglyzeridreiches Partikel zirkuliert, desto mehr nimmt es Cholesterin auf, besonders wenn ein Diabetes mellitus vorliegt (Klör, persönliche Mitteilung). Die Veränderungen in der Zusammensetzung

der Lipoproteine sind eine wichtige Ursache ihrer Atherogenität.

Der Zusammenhang zwischen einer Hypertriglyzeridämie und kardiovaskulären Komplikationen ist nicht so bekannt und wahrscheinlich nicht so eng wie zwischen erhöhtem LDL-C und/oder Lipoprotein(a)-Spiegeln und kardiovaskulären Komplikationen.

Fallbericht

Der Patient, Jahrgang 1953, hat ein schweres Chylomikronämiesyndrom. Die Mutter ist an einem Diabetes mellitus, einer Hyperlipoproteinämie (Form nicht bekannt) und einer Hypertonie erkrankt. Der Vater starb mit 78 Jahren wahrscheinlich an einem Herzinfarkt. Der Patient hat weder Geschwister noch Kinder.

Er wurde uns von der Hausärztin wegen extrem erhöhter Triglyzeridspiegel vorgestellt, die bei $70,2 \text{ mmol/l}$ (6.194 mg/dl) lagen. Bei uns wurden ein Triglyzeridwert von $58,99 \text{ mmol/l}$ (5.205 mg/dl) und ein Cholesterinwert von $24,79 \text{ mmol/l}$ (953 mg/dl) gemessen, HDL-C lag bei $1,88 \text{ mmol/l}$ (72 mg/dl). Wir bestimmten einen Apo-E-Genotyp 3.3 (Wildtyp). Der Nüchternplasmaglukosewert lag bei $5,5 \text{ mmol/l}$ (99 mg/dl), HbA_{1c} wurde mit 5,0% gemessen. Ein Diabetes mellitus konnte so ausgeschlossen werden. Der

GGT-Wert war mit $1,45 \mu\text{mol/l} \cdot \text{s}$ leicht erhöht (Referenzwert $< 1,19$), was mit einer Fettleber vereinbar ist.

Der Patient rauchte in diesem Zeitraum ca. 4 Zigarren/Tag, was zu einer KHK beitrug, und trank ca. 2 Flaschen Bier/Tag, was zur Suppression der Lipoproteinlipase führte, dem entscheidenden Enzym des VLDL-Abbaus.

Klinischer Befund: Körpergröße: $1,82 \text{ m}$, Körpergewicht: $78,3 \text{ kg}$, BMI $23,7 \text{ kg/m}^2$, Blutdruck $120/90 \text{ mmHg}$.

Die basalen Therapiemaßnahmen bei dieser Erkrankung sind eine umfassende Ernährungsberatung mit der Empfehlung für einen absoluten Alkoholverzicht. Nach Ausschluss von Kontraindikationen werden die Patienten zur Erhöhung ihrer körperlichen Aktivität motiviert.

Wegen der massiven Auslenkung der Triglyzeride erfolgte bei dem Patienten sofort die Einstellung auf eine medikamentöse lipidsenkende Therapie mit einem Fibrat. Das bisher von ihm eingenommene Simvastatin wurde abgesetzt, da bisher kein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten war, das eine Statintherapie erforderlich gemacht hätte. Wegen des massiv erhöhten Triglyzeridwertes empfahlen wir, zusätzlich über 5 Tage $1 \times$ täglich 5.000 IE Heparin subkutan zu spritzen. Ziel der Heparinbehandlung ist es, die Lipoproteinlipase verstärkt aus der

Tab. 1: Empfehlungen zur Ernährungsumstellung und Lifestyle-Modifikation bei Chylomikronämiesyndrom/Hypertriglyzeridämie

Mediterrane Kost: viel Obst und Gemüse, Körner, Olivenöl, Nüsse, Verzicht auf schnell resorbierbare Kohlenhydrate, keine Säfte, keine zuckerhaltigen Getränke, wenig rotes Fleisch, viel Fisch

Reduktion des Alkoholgenusses oder besser Verzicht auf Alkohol

Nach Ausschluss von Kontraindikationen Erhöhung der körperlichen Aktivität

Gefäßwand freizusetzen und damit ihre Aktivität zu erhöhen. Unter dieser Behandlung sanken die Triglyzeride relativ rasch ab. Eine Pankreatitis trat nie auf.

Da der Patient die Ernährungsempfehlungen mit den Jahren schlechter umsetzte, erweiterten wir die medikamentöse Therapie um ein damals in Deutschland noch verfügbares Nikotinsäurederivat und Fischöl. Die Triglyzeride lagen im weiteren Verlauf bei 20–30 mmol/l (1.765–2.647 mg/dl). Der Patient beklagte Potenzstörungen unter der Fibrattherapie und eine Einschränkung seiner Lebensqualität durch die relativ stringente Empfehlungen zur Ernährung und zum absoluten Alkoholverzicht. Er rauchte weiter. Wegen der Potenzstörungen wurde die Fibrattherapie reduziert. Da Gichtanfälle auftraten, wurde der Patient auf Allopurinol eingestellt.

Im Oktober 2015 kam es zu einer progredienten Angina-pectoris-Symptomatik, die zuletzt auch in Ruhe bestand. Eine Koronarografie zeigte einen Progress der bisher asymptomatischen KHK. Eine koronare Dreifäßerkrankung mit langstreckigem Verschluss des Ramus circumflexus und eine 90%ige distale RCA-Stenose wurden festgestellt, sodass sofort eine dreifache Bypass-OP durchgeführt werden musste. An den Halsgefäßen wurden nur diskrete arteriosklerotische Veränderungen gesehen, es bestanden keine Stenosen und es war kein Progress im Vergleich mit den Vorbefunden nachweisbar.

Bei der nächsten Vorstellung in der Stoffwechselambulanz berichtete der Patient von der Bypass-OP. Er bemüht sich jetzt, seine Ernährung an die Empfehlungen anzupassen und nur noch 2–3 Zigaretten/Monat zu rauchen. Seine Weinregale bleiben nahezu unberührt. Wir stellten den Patienten medikamentös auf folgende Therapie ein: Fenofibrat 250 mg retard, 1–0–0, plus Simvastatin 10 mg, 0–0–1. Da bei ihm eine schwer progrediente KHK vorliegt, besteht die absolute Indikation für eine Statintherapie. Ohne die gleichzeitige Behandlung mit einem Fibrat können aber die Triglyzeride nicht unter 10 mmol/l gesenkt werden. Sie liegen aktuell zwischen 2,1–8,8 mmol/l (185–776 mg/dl). LDL-C wurde zuletzt mit 2,96 mmol/l (114 mg/dl) gemessen. Wir haben deshalb die Simvastatintherapie auf

20 mg/d erhöht. Weder bestehen Muskelbeschwerden noch ist ein weiterer Gichtanfall aufgetreten. Die Therapie mit Allopurinol wird weitergeführt. Der Patient wird zusätzlich mit einem Betablocker in niedriger Dosis, einem ACE-Hemmer und ASS 100 mg/d behandelt. Die Compliance des Patienten hat sich nach dem Progress der KHK drastisch gebessert.

Lipoproteinveränderungen bei Chylomikronämiesyndrom

Die bei einem Chylomikronämiesyndrom deutlich erhöhten Gesamtcholesterinwerte sind Folge eines massiven Anstieges der VLDL, die neben vielen Triglyzeriden auch viel Cholesterin enthalten. In der Phase der Besserung der Erkrankung werden vermehrt VLDL abgebaut und infolge dessen steigen IDL und LDL kurzzeitig an. Die Triglyzeride sinken deutlich, LDL-C steigt an. Die inverse Korrelation zwischen den Triglyzeriden und HDL-C ist Folge der Aktivität des Cholesterinestertransferproteins, sodass es bei erhöhter Aktivität dieses Enzyms zur Veränderung der Zusammensetzung der Lipoproteine kommt. HDL-C ist ein Risikomarker, aber kein Zielparame-ter in der Therapie, wie mehrere Studien gezeigt haben. Durch die erhöhte Viskosität des Blutes kommt es beim Chylomikronämiesyndrom zum gestörten Blutfluss in den Kapillaren.

Triglyzeridwerte senken

Fibrate senken die Nüchterntriglyzeride, die postprandialen Triglyzeride und die triglyzeridreichen Lipoprotein-Remnant-Partikel. In der FIELD-Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine primäre Amputation bei Patienten, die Fenofibrat erhalten haben, signifikant niedriger war als in der Placebo-Gruppe [6]. In der PROVE IT-TIMI 22-Studie hatten Patienten mit einem Triglyzeridwert < 150 mg/dl (1,7 mmol/l) seltener ein kardiales Ereignis als Patienten mit höheren Triglyzeridspiegeln (relative Risikoreduktion 27 %, $p < 0,001$) [7]. Pro 10 mg/dl Triglyzeridsenkung war die Inzidenz von Tod, Herzinfarkt und erneutem akutem Koronarsyndrom um 1,6 % niedriger. Daten der PROCAM-Studie zeigten, dass Nüchterntriglyzeridspiegel ein unabhängiger Risi-

kofaktor für die KHK sind [8]. In der ACCORD-Studie profitierten Patienten mit erhöhten Triglyzeriden und niedrigem HDL-C von einer Therapie mit Simvastatin und Fenofibrat [9], zu einem Anstieg von schweren Komplikationen wie Rhabdomyolysen kam es nicht.

Triglyzeride können durch Lifestyle-Modifikation um > 50 % gesenkt werden, sodass bei Patienten mit einem Chylomikronämiesyndrom bzw. einer Hypertriglyzeridämie die Ernährungsumstellung und der Alkoholverzicht von Bedeutung sind (Tab. 1). Ein wichtiges ärztliches Ziel ist daher die ständige Motivation des Patienten zur (zumindest partiellen) Einhaltung der Empfehlungen zur Lebensstiländerung. Der Patient muss Einsicht in die bei ihm bestehenden Probleme haben.

Dagegen können die LDL-C-Werte durch sehr intensive Ernährungsumstellung nur bis zu 5 % gesenkt werden, sodass evtl. die Einschränkung der Lebensqualität durch die Ernährungsumstellung für die Patienten größer ist als der erzielte Effekt. Deshalb steht bei einer Hypercholesterinämie die medikamentöse Therapie im Vordergrund.

Fazit

- Hohe Triglyzeride sind ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor.
- Ein Chylomikronämiesyndrom ist die dritthäufigste Ursache für eine akute Pankreatitis.
- Triglyzeride können zu > 50 % durch Lifestyle-Modifikation gesenkt werden, sodass diese Therapie an 1. Stelle steht.
- Rauchverzicht ist sehr wichtig.
- Medikamentöse Therapieoptionen sind Fibrate und Fischöle.
- Regelmäßige kardiologische und angiologische Kontrolluntersuchungen sind zu empfehlen.

Literatur

www.springermedizin.de/cardiovasc

PD Dr. med. Sabine Fischer,
Prof. Dr. med. Ulrich Julius
Stoffwechselambulanz
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an
der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
sabine.fischer@uniklinikum-dresden.de

Literatur

1. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634-9
2. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34(24):1826-33
3. 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(4):427-36
4. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;81(4A):7B-12B
5. Bansal S, Buring JE, Rifai N et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-16
6. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9677):1780-8
7. Miller M, Cannon CP, Murphy SA et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-30
8. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl M:M8-14
9. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74