



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

Statine kontraindiziert?

Familiäre Dysbetalipoproteinämie Typ III

Brigitte König, Karl Winkler

Anamnese

Im Januar 2009 stellte sich erstmalig eine damals 60 Jahre alte Patientin vor. Bei ihr waren zwei bis drei Jahre zuvor erhöhte Lipidwerte aufgefallen, die im Verlauf deutlich angestiegen waren. Eine medikamentöse lipidsenkende Therapie erfolgte bis dato nicht.

An weiteren gesicherten internistischen Erkrankungen lagen vor: arterielle Hypertonie, rheumatoide Arthritis, Struma nodosa und Adipositas Grad I (BMI 32,4 kg/m²). Medikamente nahm sie aktuell nicht ein. Sie ernährte sich abwechslungsreich, hatte jedoch wenig körperliche Bewegung und trieb keinen Sport. Die Familienanamnese war hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankun-

gen positiv: Ein Bruder erlitt mit 66 Jahren einen Myokardinfarkt, ein anderer Bruder hatte mit Anfang 50 eine PAVK.

Bei nachgewiesenem ApoE-Genotyp 2/2 wurde eine familiäre Dysbetalipoproteinämie Typ III diagnostiziert. Wir rieten zu einer fett- und kalorienreduzierten Ernährung und mehr körperlicher Bewegung. Wegen der Atherogenität der vorliegenden VLDL-Remnant Partikel empfehlen wir die Einnahme eines Fibrats, die Erhebung des Gefäßstatus und die Durchführung eines Belastungs-EKGs.

Im Februar 2009 wurde eine Dopplersonografie der extrakraniellen Gefäße und im März 2009 ein kardiologische Untersuchung durchgeführt, welche beide unauffällig waren. Im Belastungs-

EKG wurden jedoch nur 100 Watt erreicht (60 % der Soll-Wattstufe). Die medikamentöse Therapie mit einem Fibrat hat die Patientin abgelehnt.

Im Dezember 2015 stellte sich die Patientin erneut in unserer Ambulanz vor, da der Lipidstoffwechsel dekompenziert war (Gesamtcholesterin 482 mg/dl, Triglyzeride 308 mg/dl und LDL-Cholesterin 207 mg/dl).

Im Oktober 2012 war eine koronare Eingefäßerkrankung diagnostiziert worden und es erfolgte eine dreifache Stentimplantation des proximalen und mittleren Ramus interventricularis anterior. Wir gehen davon aus, dass die atherogenen VLDL-Remnants, die bei der Patientin bereits 2009 vorlagen und nicht therapiert wurden, maßgeblich an der Entwicklung der KHK beteiligt waren.

Nach Diagnose der KHK wurden verschiedene Statine verordnet. Einige mussten wegen Unverträglichkeiten wieder abgesetzt werden. Rosuvastatin wurde vertragen, allerdings zeigte sich im Laborbefund vom 21.8.2014 sehr deutlich, dass auch Rosuvastatin nicht den notwendigen Einfluss auf die vorliegende Lipidstoffwechselstörung hatte (**Tab. 1**).

In der 2014 durchgeführten Kontrollangiografie fand sich ein stabiler angiologischer Befund. Die Farbduplexuntersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße zeigte atherosklerotische Veränderungen in beiden Bulbi und eine leichte Flussbeschleunigung links, ohne hochgradige Stenosen. Bei weiterhin deutlich erhöhten Cholesterinwerten (LDL-Cholesterin 397 mg/dl) wurde die Therapiedosis von 10 mg Rosuvastatin auf 20 mg erhöht.

Im Dezember 2015 ergab sich folgender körperlicher Untersuchungsbefund:

Tab. 1: Laborbefunde

Datum	14.1.2009	21.8.2014 Fremdlabor	16.12.2015	16.3.2016	Referenz- / Zielbereich
Lipidsenkende Medikamente	Keine	Rosuvastatin 10 mg	Keine	Bezafibrat 400 mg retard	
Gesamt-Cholesterin	435	487	482	192	50–200 mg/dl
Gesamt-Triglyzeride	471	328	308	80	≤ 150 mg/dl
VLDL-Cholesterin	270		228	16	≤ 30 mg/dl
VLDL-Cholesterin / VLDL-Triglyzeride	0,69		0,97	0,38	≤ 0,4
VLDL-Cholesterin / Gesamt-Triglyzeride	0,57		0,74	0,20	≤ 0,3
LDL-Cholesterin	119	397	207	91	≤ 160 mg/dl / < 100 mg/dl
HDL-Cholesterin	46	66	47	85	≥ 40 mg/dl
Lp(a)	19		20		≤ 30 mg/dl
Chylomikronen	neg.		neg.		neg.
ApoE-Genotyp	2/2				

guter Allgemeinzustand, adipös (BMI 33 kg/m²), RR 140/80 mmHg, Cor und Pulmo auskultatorisch ohne Befund, keine Strömungsgeräusche über den Karotiden, periphere Pulse palpabel.

Interpretation der Laborbefunde und Therapieempfehlung

2009 bis 2015 lag das typische Bild einer Typ-III-Hyperlipoproteinämie bei ApoE-Genotyp 2/2 vor. Die Triglyzeride waren erhöht, der Cholesteringehalt in den VLDL-Partikeln war deutlich erhöht, was sich an den erhöhten Verhältnissen von VLDL-Cholesterin/VLDL-Triglyzeride und VLDL-Cholesterin/Gesamt-Triglyzeride zeigte. Es lagen somit sogenannte VLDL-Remnant Partikel vor. Während 2009 das LDL-Cholesterin noch im Referenzbereich lag, war es 2014 und 2015 nun deutlich erhöht. Die zwischenzeitliche Einnahme von Rosuvastatin hatte keinerlei Einfluss auf den Lipidstoffwechsel.

Erneut haben wir 2015 die Einnahme eines Fibrats dringend empfohlen (Bezafibrat 400 mg retard). Da inzwischen atherosklerotische Veränderungen vorlagen, haben wir im zweiten Schritt zusätzlich die Einnahme eines Statins empfohlen. Dazu konnte sich die Patientin jedoch noch nicht entschließen.

Unter Bezafibrat hat sich der Lipidstoffwechsel vollständig normalisiert (3/2016). Die Triglyzeride liegen im Referenzbereich, der Cholesteringehalt in den VLDL-Partikeln ist in den Referenzbereich abgesunken und LDL-Cholesterin liegt im Zielbereich (Tab. 1).

Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Der seltenen familiären Dysbetalipoproteinämie Typ III (1 % der kaukasischen Bevölkerung) liegt ein ApoE-Genotyp 2/2 zugrunde. Zunächst führt dies zu einer normolipämischen Dysbetalipoproteinämie mit oft niedrigen Cholesterinspiegeln und nur leicht erhöhten Triglyzeriden. Zusätzliche Faktoren, die eine Lipidstoffwechselstörung auslösen können (z. B. Diabetes mellitus, Übergewicht, Hypothyreose, Enzym- oder Gendefekte, Nieren- oder Lebererkrankungen, erhöhter Alkoholkonsum) können dann zu einer manifesten Typ-III-Hyperlipoproteinämie (nach Fredrickson) führen. Relevant sind die cholesterinrei-

chen VLDL-Partikel, die sogenannten Remnants, die eine hohe Atherogenität aufweisen [1, 2, 3].

ApoE 2/2 bindet schlecht an LDL- und Chylomikronen-Remnant-Rezeptoren. Dadurch werden Chylomikronen und VLDL-Remnants, die nur ApoE 2/2 enthalten, verzögert abgebaut [2].

Gelbliche Handlinien (Xanthomata stirata palmaris) sind pathognomonisch für die familiäre Dysbetalipoproteinämie, jedoch nicht zwingend vorhanden. Manchmal findet man auch tuberöse oder tuberoeruptive Xanthome [4]. In unserem Fall lagen keine Hautveränderungen vor.

Diagnostik

Die Diagnose einer Typ-III-Hyperlipoproteinämie kann im spezialisierten Labor über die molekulargenetische Bestimmung des ApoE-Genotyps (Tab. 1) gestellt werden oder mittels Lipoprotein-Ultrazentrifugation über das Verhältnis des Cholesteringehalts in den VLDL-Partikeln zum Triglyzeridanteil der VLDL-Partikel bzw. zu den Gesamt-Triglyzeriden (Tab. 1). In der Lipidelektrophorese fällt beim Typ III eine breite β -Bande (broad beta) auf.

Therapie

Im Vordergrund stehen eine an die Lipidstoffwechselstörung angepasste Ernährung mit Fett- und Kalorienrestriktion sowie viel körperliche Bewegung.

Bei Typ-III-Hyperlipidämie sind Fibrat Mittel der ersten Wahl. Sie greifen durch Hemmung der Synthese von VLDL in der Leber und Förderung der periphere Lipolyse direkt in den Triglyzeridstoffwechsel ein [4, 5]. So kommt es in den allermeisten Fällen nach Kombination von Ernährungsumstellung und Fibratgabe zu einer Normolipämie, wie auch in unserem Beispiel. Statine sind nicht kontraindiziert. Auch sie werden zur Therapie empfohlen [4, 6], sind aber nicht immer wirksam, wie auch unser Fall zeigt. Ohne bestehende KHK sehen wir die Indikation für die Gabe von Statinen bei Typ-III-Hyperlipidämie bei Vorliegen von Kontraindikationen für Fibrat oder wenn unter Fibratgabe noch immer eine Dyslipidämie vorliegt, außerdem in Kombination mit Bezafibrat oder Fenofibrat, wenn bereits athero-

sklerotische Veränderungen eingetreten sind oder Zusatzkrankungen vorliegen, die eine Statingabe erforderlich machen (z. B. schwere Niereninsuffizienz, Diabetes usw.).

Fazit

- Die Typ-III-Hyperlipidämie ist eine seltene Erkrankung, welche bei genetischer Disposition (ApoE-Genotyp 2/2) meist jenseits des 30. Lebensjahres durch sekundäre Faktoren wie z. B. Übergewicht oder Diabetes mellitus ausgelöst wird.
- Deutliche Hinweise auf eine Typ-III-Hyperlipoproteinämie finden sich laborchemisch mittels Lipidultrazentrifugation (pathologisches Verhältnis VLDL-Cholesterin/VLDL-Triglyzeride oder Triglyzeride) und Lipidelektrophorese (broad beta). Die Diagnose kann molekulargenetisch durch den Nachweis des bedingenden ApoE-Genotyps 2/2 gesichert werden.
- Die bei der Typ-III-Hyperlipidämie entstehenden Chylomikronen- und VLDL-Remnants sind sehr atherogen, weshalb eine suffiziente Therapie dringend indiziert ist.
- Zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels ist eine Fett- und Kohlenhydratrestriktion unerlässlich und steht an erster Stelle der Therapiemaßnahmen, ebenso wie eine vermehrte sportliche Betätigung.
- Sofern noch keine Atherosklerose vorliegt, empfehlen wir als Mittel der ersten Wahl den Einsatz eines Fibrats alleine (Fenofibrat oder Bezafibrat) oder bei bereits vorliegenden atherosklerotischen Veränderungen oder KHK-Risikoäquivalenten die Kombination des Fibrats mit einem Statin.

Literatur

www.springermedizin.de/cardiovasc

Dr. med. Brigitte König und Prof. Dr. med. Karl Winkler

Medizinische Klinik, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Lipidambulanz Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
brigitte.koenig.zentrallabor@uniklinik-freiburg.de
karl.winkler@uniklinik-freiburg.de

Literatur

1. Müller-Schewe T, Winkler K. Hyperlipoproteinämie Typ III. *CardioVasc* 2012;12:32-3
2. März W. Apo-E2/2-Homozygotie mit extrem niedrigen Lipidwerten. *CardioVasc*. 2010;10:36-7
3. Weizel A. Dysbetalipoproteinämie häufig spät erkannt. *CardioVasc*. 2011;11:29-30
4. Steinmetz A, Kaffarnik H. Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie). In: Schwandt P, Parhofer K, Herausgeber. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2007. Seite 195
5. Zelis R, Mason DT, Braunwald E, Levy RI. Effects of hyperlipoproteinemias and their treatment on the peripheral circulation. *J Clin Invest*. 1970;49(5):1007-15
6. Ishigami M, Yamashita S, Sakai N et al. Atorvastatin markedly improves type III hyperlipoproteinemia in association with reduction of both exogenous and endogenous apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2003;168 (12):359-66