

Fettstoffwechsel

Herz-Kreislauftrisiken frühzeitig erkennen

ÄRZTLICHE INFORMATION

Herz-Kreislauferkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. **Fettstoffwechselstörungen** gehören dabei zu den Hauptrisikofaktoren. Zu einer besseren Prävention und Therapieplanung können neben der üblichen Diagnostik insbesondere Erkenntnisse aus der Genetik beitragen. Beispielsweise ist die **familiäre Hypercholesterinämie (FH)** immer noch häufig unerkannt und unterdiagnostiziert. Auch sollte **Lipoprotein (a)** als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen stärker im Fokus stehen und gemäß den europäischen Leitlinien bei jedem Menschen wenigstens einmal im Leben bestimmt werden.

Primärprävention: Verhinderung des ersten Ereignisses

Die Indikationsstellung zur lipidsenkenden Therapie ohne Nachweis kardiovaskulärer Manifestationen ist schwierig.

Weitgehend Einigkeit besteht bezüglich der niedrigen Zielwerte bei Krankheiten, die bereits per se mit einem sehr hohen Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses einhergehen. Zu diesen wird z.B. ein **länger bestehender Diabetes mellitus Typ 2** oder das Vorliegen einer **familiären Hypercholesterinämie** gezählt.

Über die Behandlungsindikation bei gesunden Menschen mit inzidentell erhöhtem LDL-Cholesterin besteht Uneinigkeit. Hier hat die genetische Veranlagung und damit die Familienanamnese bzw. eine genetische Untersuchung eine entscheidende Bedeutung.

Sekundärprävention: Verhinderung von kardiovaskulären Folgemanifestationen

Es besteht ein breiter internationaler Konsens, dass nach einer kardiovaskulären Manifestation (nachweisbare Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall, peripherer Gefäßverschluss) das LDL-Cholesterin gesenkt werden muss.

LDL-C-Zielwerte nach Empfehlungen von ESC und EAS

(vereinfacht, nach Mach et al. Eur Heart J 2019)

<p>Patient*innen mit sehr hohem Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankungen ▪ Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> - und kardiovaskuläre Erkrankungen - Endorganschäden (GFR<30 ml/min), Proteinurie, Retinopathie - ≥ 3 Hauptrisikofaktoren (Alter, Blutdruck, Rauchen) - früh manifestierter Typ-1-Diabetes (>20 Jahre Dauer) ▪ schwere Niereninsuffizienz (GFR<30ml/min) ▪ Familiäre Hypercholesterinämie mit kardiovaskulärer Manifestation und weiteren Risikofaktoren ▪ SCORE-Risiko ≥ 10%/10a 	<p>LDL-C <55mg/dl; <1,4 mmol/l mindestens -50% Reduktion</p> <p>ApoB <65mg/dl</p>
<p>Patient*innen mit hohem Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prominente einzelne Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> - LDL-C >190mg/dl/4,9mmol/l; Blutdruck ≥180/110mmHg ▪ Familiäre Hypercholesterinämie ohne weitere Risikofaktoren ▪ Diabetes ohne Endorganschäden mit weiteren Risikofaktoren, mehr als 10 Jahre bekannt ▪ moderate Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min) ▪ SCORE-Risiko ≥ 5 % bis < 10% 	<p>LDL-C <70mg/dl; <1,8 mmol/l mindestens -50% vs. baseline</p> <p>ApoB <80mg/dl</p>

**Familiäre Hypercholesterinämie (FH):
unerkannt und unterdiagnostiziert**

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist durch stark erhöhte LDL-Cholesterinspiegel (LDL-C) gekennzeichnet, die in jungen Jahren zu Arteriosklerose (KHK, cAVK oder gar pAVK) mit den Folgen z.B. eines Herzinfarktes oder Schlaganfalles vor dem 50. Lebensjahr führt. Über 95% der Fälle resultieren aus einer heterozygoten pathogenen Variante in einem von drei Genen (APOB, LDLR, PCSK9). Die homozygote FH resultiert aus biallelen (homozygoten oder compound heterozygoten) pathogenen Varianten in einem dieser Gene. Die Patient*innen mit homozygoter FH leiden teilweise bereits vor dem 20. Lebensjahr an einer schweren Arteriosklerose und müssen in spezialisierten Zentren betreut werden.

Bei einem großen Teil der Patient*innen mit frühem Herzinfarkt (3.-5. Lebensjahrzehnt) liegt eine vorher nicht diagnostizierte familiäre Hypercholesterinämie vor.

Die Erkrankung ist mit 1:217 eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen überhaupt. Während in unserem Nachbarland, den Niederlanden, über 80% der Betroffenen diagnostiziert und behandelt werden, sind es in Deutschland nicht einmal 10%.

Leider wird die Diagnose FH – wenn überhaupt – meist erst nach dem ersten kardiovaskulären Ereignis gestellt.

Wahrscheinlichkeit, an einer familiären Hypercholesterinämie zu leiden:

Gesamte Bevölkerung 1:217 (ca. 0,5%)

Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer genetischen Variante (Mutation):

Gemessenes LDL-C	Wahrscheinlichkeit*
4,0–4,9 mmol/l / 160–189 mg/dl	x 17
5,0–5,9 mmol/l / 190–227 mg/dl	x 69
6,0–6,9 mmol/l / 228–265 mg/dl	x 132
7,0–7,9 mmol/l / 266–301 mg/dl	x 264
>7,9mmol/l / >301 mg/dl	x 320

* Risiko für eine LDL-Rezeptor- oder Apo-B-Mutation ggü. Patient*innen mit einem LDL-C <160 mg/dl / 4mmol/l.
Nach Benn et al, Eur Heart J 2016; 37: 1384.

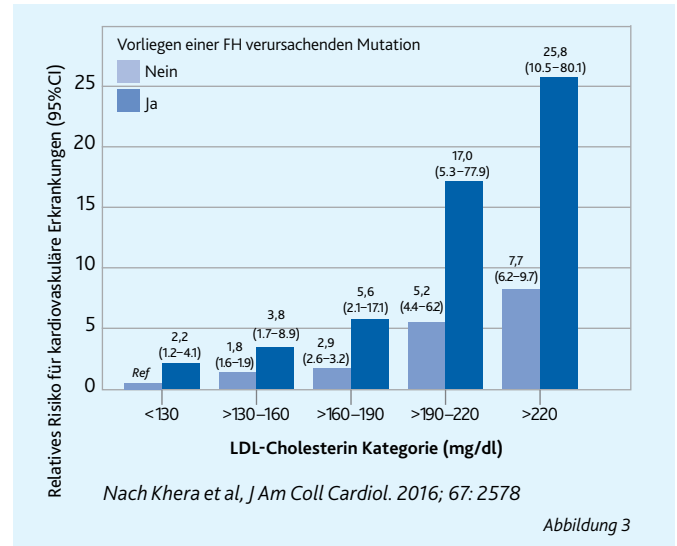
Abbildung 2

Was ändert die Diagnose familiäre Hypercholesterinämie (FH)?

- In der Primärprävention können Merkmalsträger identifiziert und früh therapiert werden. Statine können das kardiovaskuläre Risiko bei FH um über 70% senken.
- Der Zielwert für das LDL-Cholesterin liegt wie bei Patient*innen mit hohem Risiko bei <100 mg/dl (<2,5 mmol/l) oder noch niedriger.
- Die Betroffenen werden rechtzeitig und damit womöglich vor der ersten Erkrankungsmanifestation kardiovaskulär abgeklärt.
- Betroffene Verwandte können durch einfache LDL-Cholesterin-Bestimmung identifiziert werden.
- Die Therapie-Adhärenz wird durch Kenntnis einer genetischen Erkrankung deutlich verbessert.
- Die Diagnose einer genetischen Erkrankung (FH) befreit die Patient*innen oft von Schuldgefühlen, das kardiovaskuläre Risiko alleinig durch Lebensstil erhöht zu haben.

Erhöhtes Herzinfarkt-Risiko bei Personen mit FH

Bei gleichem LDL-Cholesterin haben Träger einer Mutation für familiäre Hypercholesterinämie ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko als Personen mit anderen Formen einer Hypercholesterinämie. Das gilt sogar bei niedrigem LDL-Cholesterin.



Genetische Analyse zur FH

Familiäre Hypercholesterinämie (FH): genetische Analysen

- LDLR (LDL-Rezeptor-Gen) (Mutation bei 80% der Betroffenen)
- ApoB (Apolipoprotein B-Gen) (Mutation bei 15% der Betroffenen)
- PCSK9 (Gen für Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)
- weitere core/core candidate Gene (z.B. ABCG5, ABCG8, APOE, CYP27A1, LDLRAP1, LIPA, LPL)
- weitere Gene (sog. additional Gene, erweitertes Panel)

Aufgrund der methodischen Weiterentwicklung in der genetischen Diagnostik ist heute bei begründetem klinischen Verdacht auf eine Hypercholesterinämie in vielen Fällen die Anforderung eines Multi-Gen-Panels zu empfehlen.

Detaillierte Informationen zu genetischen Analysen bei V.a. familiäre Hypercholesterinämie und anderen internistischen Diagnosen finden Sie auf www.amedes-genetics.de unter der Rubrik „Innere Medizin“

Da es sich um eine diagnostische Untersuchung nach GenDG handelt, ist eine Aufklärung der Patientin*innen erforderlich. Eine fachgebundene genetische Beratung ist nicht notwendig. Die Untersuchung wird von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen und ist für Betroffene kostenfrei. PKV-Versicherte sollten vorab eine Kostenübernahme durch ihren Versicherungsträger erwirken. Nach Abschluss der Untersuchung erhalten Sie einen individualisierten Befund.

Lipoprotein (a)

Das Lipoprotein (a) gehört zu den Plasma-Lipoproteinen und hat eine weitgehende Strukturähnlichkeit nicht nur mit Low Density Lipoprotein (LDL), sondern auch mit Plasminogen. Es gilt als **unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen**. Die individuelle Lipoprotein (a)-Konzentration im Blutplasma ist überwiegend genetisch determiniert.

Gemäß den europäischen Leitlinien und Empfehlungen der ESC und EAS sollte Lp(a) bei jedem Menschen **wenigstens einmal im Leben bestimmt werden**. Dieses Screening zielt darauf ab, Personen mit signifikant erhöhten Lp(a)-Werten (v.a. > 180 mg/dl; >430 nmol/l) ausfindig zu machen.

Ein hohes Lipoprotein (a) kann **auch bei niedrigem LDL-C** zu frühen kardiovaskulären Manifestationen führen; eine intensive Optimierung der Risikofaktoren ist in diesen Fällen notwendig.

Ein hohes Lipoprotein (a) kann auch eine **familiäre Arteriosklerose** bedingen.

Weitere interessante Parameter

Gerade bei niedrigem LDL-Cholesterin kann das **Apoprotein B (ApoB)** einen genaueren und reproduzierbareren Wert ergeben als das LDL-Cholesterin. Für ApoB gibt es auch gesonderte Zielwerte (s. Abb. 1). Bei Verdacht auf andere Fettstoffwechselstörungen (z.B. Dysbetalipoproteinämie) kann eine **Lipoproteinelektrophorese** hilfreich sein. Das **hochsensitive CRP (hsCRP), Fibrinogen und Homozystein** können die Risikoabschätzung bei Patient*innen ergänzen.

Abrechnungshinweise

<p>Laboranforderung von Lipoprotein (a) und Apoprotein B</p>	<p>GKV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laborüberweisungsschein Muster 10 <p>PKV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facharztanforderungsschein für Privat-Versicherte <p>IGeL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IGeL Anforderungsschein
<p>Obligate zusätzliche Einwilligung(en)</p>	<p>Keine speziellen erforderlich</p>
<p>Laboranforderung von Familiäre Hypercholesterinämie</p>	<p>GKV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laborüberweisungsschein Muster 10 und zusätzlich den Facharztanforderungsschein der Humangenetik für familiäre Hypercholesterinämie <p>PKV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facharztanforderungsschein der Humangenetik für familiäre Hypercholesterinämie
<p>Obligate zusätzliche Einwilligung(en)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einwilligungserklärung zur genetischen Diagnostik (GenDG) über den Facharztanforderungsschein einreichen

Anforderungsschein

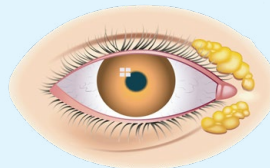


Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Ein typischer Fall

- Patientin, 26 Jahre, weiblich, Nichtraucherin
- Grösse 168 cm, Gewicht 63 kg, BMI 22 kg/m²,
- Blutdruck 120/80 mm Hg, HF 64/min
- Gesamtcholesterin 284 mg/dl, Triglyzeride 130 mg/dl, HDL-C 64 mg/dl, **LDL-C 198 mg/dl**
- Keine Medikamente
- Vater hatte Herzinfarkt mit 42 Jahren
- Errechnetes Herzinfarkttrisiko: << 1% / 10 Jahre (z.B. Ariba, Framingham, Procam)

LDL-C 198 mg/dl



Bei auffällig hohem LDL-C, auffälliger Familienanamnese und Xanthelasmen



ggf. Indikation zur genetischen Abklärung

Stufendiagnostik

STUFE 1: Lipidprofil

Sinnvolles Screening bei allen Patient*innen (Patient*in muss nicht nüchtern sein)

- Gesamtcholesterin
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Triglyzeride



Stufe 2: Bei LDL-C-Wert >190 mg/dl

- Es sollte eine genetische Abklärung diskutiert werden. Dies ist unabhängig von einem womöglich ebenfalls recht hohen HDL-Spiegel
- Ggf. weitere Lipiddiagnostik: Lipoprotein (a), Apoprotein B, Lipoprotein-Elektrophorese

Familiäre Hypercholesterinämie (FH) klinisch nicht sicher auszuschließen



Genetische Diagnostik

- LDLR (LDL-Rezeptor-Gen) (Mutation bei 80% der Betroffenen)
- ApoB (Apolipoprotein B-Gen) (Mutation bei 15% der Betroffenen)
- PCSK9 (Gen für Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)
- weitere core/core candidate Gene (z.B. ABCG5, ABCG8, APOE, CYP27A1, LDLRAP1, LIPA, LPL)
- weitere Gene (sog. additional Gene, erweitertes Panel)

Therapeutische Konsequenzen

1. Kardiovaskuläre Abklärung
2. LDL-C-Senkung
 - ➔ LDL-C <100 mg/dl für alle Patient*innen mit FH
 - ➔ LDL-C <70 mg/dl oder noch niedriger bei FH mit klinischer Manifestation einer Atherosklerose
3. Familienscreening (FH wird meist autosomal dominant vererbt)

Schlussbemerkung

- Fast jede/r 200ste Ihrer Patient*innen hat eine angeborene Fettstoffwechselstörung – familiäre Hypercholesterinämie – mit sehr hohem KHK-Risiko
- Lipidstatus reicht: Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride
- Ab einem LDL-C >190 mg/dl: an familiäre Hypercholesterinämie denken, Genetik erwägen oder weiter überweisen
- Bonus: Die Diagnose eines/einer Index-Patient*in kann eine ganze Familie vor Herzinfarkten bewahren

Labor vor Ort.
Schnelle Diagnostik und Befundung.

Fachärzte bundesweit.
Interdisziplinäre Kompetenz.

Diese ärztliche Information wurde mit größtmöglicher Sorgfalt erstellt. Eine direkte oder indirekte Haftung aufgrund der Nutzung der bereitgestellten Informationen wird jedoch ausgeschlossen, soweit sie nicht auf Vorsatz oder grober Fahrlässigkeit beruht.