

URSACHEN UND FOLGEN DER HYPERCHOLESTERINÄMIE

Prof. Dr. med. Dariusch Haghi
Kardiologische Praxisklinik Ludwigshafen

VNR: 2760909011820870018 | Gültigkeit: 11.04.2022 – 11.04.2023

1 EINLEITUNG

Hohe Cholesterinwerte werden allseits als kardiovaskulärer Risikofaktor betrachtet. Dass das Cholesterin an sich einen wichtigen Bestandteil von Zellmembranen darstellt und für deren Eigenschaften wie die Fluidität, d. h. die Anpassung der Zellsteifigkeit, mitverantwortlich ist, ist der Allgemeinheit jedoch weniger bekannt [Simons und Ikonen 2000]. So befinden sich 60 – 90 % des zellulären Cholesterins in den Plasmamembranen. Das Cholesterin ist außerdem ein Vorläufer in der Synthese von Gallensäuren und Steroidhormonen [Chen et al. 2019].

Mit „hohem Cholesterin“ ist im Allgemeinen eine Hypercholesterinämie gemeint. Darunter versteht man eine Fettstoffwechselstörung (Dyslipidämie) mit erhöhten Cholesterinwerten, wobei sich die Bezeichnung hauptsächlich auf die proteingebundene Transportform des Cholesterins *Low-Density-Lipoprotein* (LDL) bezieht [Chen et al. 2019]. Fettstoffwechselstörungen sind bei uns weit verbreitet. In einer Studie des Robert

Koch-Instituts zur Gesundheit von Erwachsenen in Deutschland wiesen 65,1 % der Teilnehmer eine Dyslipidämie auf, davon waren 37,5 % bis zum Zeitpunkt der Studienteilnahme unerkannt [Scheidt-Nave et al. 2013]. Es gibt zwei Formen der Hypercholesterinämie: die primäre (genetisch bedingte), zu der die familiäre Hypercholesterinämie (FH) zählt [Santos et al. 2016], und die sekundäre, die durch andere Erkrankungen, Medikamente oder den Lebensstil erworben wird [Stone 1994]. Von der FH sind weltweit etwa 30 Millionen Menschen betroffen und die Prävalenz wird auf 1:200 bis 1:250 geschätzt. Die Erkrankung ist sowohl unterdiagnostiziert als auch unterbehandelt [Beheshti et al. 2020].

Das Ziel dieser Fortbildung ist es, einen Überblick über die Auswirkungen erhöhter Cholesterinwerte, die Pathophysiologie der familiären Hypercholesterinämie und mögliche Therapien zu geben sowie für das Thema zu sensibilisieren.

2 LIPOPROTEINE UND LIPIDSTOFFWECHSEL

Da die meisten Lipide wasserunlöslich sind, greifen Lebewesen für den Transport endogener und exogener Lipide im Körper auf Makromoleküle zurück, die aus einer Kombination von Lipiden und Proteinen bestehen. Diese Makromoleküle nennt man Lipoproteine. Ihr Proteinanteil wird als Apolipoprotein bezeichnet [Zamora und Hidalgo 2016]. Alle Lipoproteine besitzen eine ähnliche Grundstruktur. Ihre hydrophile Außenhülle besteht aus einer einzelnen Schicht von Phospholipiden, ihr lipophiler Kern hauptsächlich aus Cholesterinestern (CE) und Triglyceriden (TG). Freies Cholesterin findet sich in geringen Mengen sowohl in der Hülle als auch im Kern.

Es gibt viele Klassifizierungsmöglichkeiten von Lipoproteinen. Man kann sie nach ihrer Beweglichkeit in der Elektrophorese, nach ihrem überwiegenden Lipidanteil (Triglycerid-reich versus Cholesterin-reich), nach ihrem wesentlichen Apolipoprotein oder nach ihrer Dichte einteilen. Letztere ist die gebräuchlichste Klassifikation. Die Größe der Lipoproteine verhält sich in der Regel umgekehrt zu ihrer Dichte. D. h. je kleiner die Partikel sind, desto höher ist ihre Dichte. Nach ansteigender Dichte unterscheidet man [Löffler 2014]:

- > Chylomikronen (CM),
- > Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL),
- > Intermediate-Density-Lipoproteine (IDL, auch VLDL-Remnant genannt),
- > Low-Density-Lipoproteine (LDL) und
- > High-Density-Lipoproteine (HDL).

Darüber hinaus können LDL und HDL in weitere Subfraktionen unterteilt werden. Allerdings sind die dafür verwendeten Methoden nicht standardisiert und es existieren keine allgemein anerkannten Definitionen der Subfraktionen. Ferner ist zurzeit der klinische Nutzen einer Subklassifizierung unklar. Dies gilt insbesondere auch für die kleinen dichten LDL (*small dense* LDL = sdLDL), die aufgrund ihrer größeren Anfälligkeit für Oxidation, ihrer stärkeren Endothelbindung und

ihrer größeren Infiltration des Subendothels stärker atherogen sein dürften [Meeusen 2021].

Chylomikronen und VLDL sind TG-reiche Lipoproteine, während bei den übrigen Lipoproteinen das Cholesterin überwiegt.

Das Lipoprotein(a) (Lp[a]) ist ein LDL-Molekül, das zusätzlich ein Apolipoprotein A (ApoA) besitzt.

Mit Ausnahme von HDL, bei dem das ApoA dominiert, ist das Apolipoprotein B (ApoB) das dominierende Apolipoprotein der übrigen Lipoproteine. Das ApoB kommt in zwei Varianten vor:

- > Das in der Leber gebildete ApoB-100 ist mit einer Masse von 540 kDa eines der größeren Proteine im menschlichen Körper. Es ist das Apolipoprotein von VLDL, IDL, LDL und Lp(a).
- > Das im Darm gebildete ApoB-48 besitzt nur 48 % der Masse von ApoB-100. Daher wird das in der Leber gebildete ApoB als ApoB-100 und das im Darm gebildete ApoB als ApoB-48 bezeichnet. Das ApoB-48 ist das Apolipoprotein der Chylomikronen und ihrer Abbauprodukte, der Chylomikronen-Remnants.

ApoB-100 und ApoB-48 sind sogenannte nichtaustauschbare Apolipoproteine [Löffler 2014]. Sie sind wasserunlöslich und können nicht zwischen einzelnen Lipoproteinen ausgetauscht werden. Sie bleiben bis zum Abbau des Lipoproteins fester Bestandteil der Lipoproteinstruktur. Jedes der ApoB-haltigen Lipoproteine besitzt ein einzelnes ApoB-Molekül. Das ApoB ist in der Lipoproteinhülle eingebettet und nimmt beispielsweise beim LDL 40 – 60 % der Oberfläche ein.

Apolipoproteine erfüllen verschiedene Aufgaben:

- > Sie sind wichtige Strukturelemente, die dem Lipoprotein eine gewisse Stabilität verleihen (Beispiele sind ApoA-I und -II beim HDL und ApoB-48 und ApoB-100 bei den ApoB-Lipoproteinen VLDL, IDL, LDL und Lp(a)).

- > Sie sind Liganden bestimmter Rezeptoren (z. B. ApoB-100 beim LDL-Rezeptor und ApoE beim ApoE-Rezeptor).
- > Sie sind Aktivatoren oder Inhibitoren einer Vielzahl von Enzymen.
- > ApoB-Lipoproteine sind atherogen und spielen in der Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Schlüsselrolle [Ference et al. 2017].

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Proteinzusammensetzung besitzen Lipoproteine unterschiedliche elektrophoretische Eigenschaften, die man sich in der Lipoprotein-Elektrophorese zunutze macht [Löffler 2014]:

- > Chylomikronen: Bleiben aufgrund ihres sehr geringen Proteinanteils an der Auftragsstelle liegen.

- > LDL: Wandern mit der β -Globulinfraktion und werden deshalb als β -Lipoproteine bezeichnet.
- > VLDL: Wandern der β -Globulinfraktion voraus und werden deshalb als Prä- β -Lipoproteine bezeichnet.
- > HDL: Wandern mit der α -Globulinfraktion und werden als α -Lipoproteine bezeichnet.

Die Lipoprotein-Elektrophorese wird heute nur noch selten und meist zur Abklärung bestimmter Lipidstoffwechselstörungen (z. B. bei Verdacht auf Dysbetalipoproteinämie) eingesetzt. Die Einteilung von Lipidstoffwechselstörungen auf Basis dieser Methode in die verschiedenen Typen nach Fredrickson findet nur noch wenig Anwendung. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wesentlichen Eigenschaften der verschiedenen Lipoproteine [Zamora und Hidalgo 2016].

Tabelle 1: Dichte und Zusammensetzung von Plasmalipoproteinen; modifiziert nach [Zamora und Hidalgo 2016].

Plasmalipoprotein	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Dichte	< 0,95	0,95 – 1,006	1,006 – 1,019	1,019 – 1,063	1,063 – 1,21
Lipid (%)	99	91	85	80	44
Triglyceride	85	55	37	10	6
Cholesterinester	3	18	28	50	40
Cholesterin	2	7	8	11	7
Phospholipide	8	20	27	29	46
Protein (%)	1	9	15	20	56
Wichtigste Apolipoproteine	ApoB-48, ApoA-I, ApoC-II, ApoE	ApoB-100, ApoC-II, ApoE	ApoB-100, ApoC-II, ApoE	ApoB-100	ApoA-I, ApoC-II, ApoD, ApoE

Apo: Apolipoprotein, CM: Chylomikron, HDL: *High-Density-Lipoprotein*, IDL: *Intermediate-Density-Lipoprotein*, LDL: *Low-Density-Lipoprotein*, VLDL: *Very-Low-Density-Lipoprotein*.

2.1 CHYLOMIKRONEN

Durch die Lipidverdauung im Darm entstehen Monoacylglycerin und freie Fettsäuren, die in die Mukosazellen des Dünndarms aufgenommen werden. Dort werden sie zu Triglyceriden resynthetisiert und mit geringen Mengen von Phospholipiden, Cholesterinestern, freiem Cholesterin, ApoA-I und einem ApoB-48-Molekül zu Chylomikronen zusammengesetzt, dann in die Lymphe und schließlich in die Blutbahn abgegeben [Löffler 2014]. In der Blutbahn geben die Chylomikronen ApoA-I an HDL ab und erhalten von den HDL-Partikeln ApoE und ApoC-II. Im peripheren

Gewebe werden die Triglyceride der Chylomikronen mit Hilfe des am Endothel gebundenen Enzyms Lipoprotein-Lipase zu Monoacylglycerin und freien Fettsäuren hydrolysiert. Dabei ist ApoC-II ein essenzieller Co-Faktor der Lipoprotein-Lipase. Ferner verlieren Chylomikronen zunehmend ihre verschiedenen Apolipoproteine (bis auf ApoB-48 und ApoE). Die übrig gebliebenen Partikel heißen Chylomikronen-*Remnants*. Diese enthalten viel Cholesterin, ApoB-48 sowie ApoE und werden schließlich von der Leber aufgenommen und dadurch aus der Blutbahn entfernt.

2.2 VLDL

VLDL gehören wie die Chylomikronen zu den triglyceridreichen Lipoproteinen. Im Gegensatz zu den im Dünndarm synthetisierten Chylomikronen werden sie in der Leber synthetisiert und enthalten anstelle eines ApoB-48-Moleküls ein ApoB-100-Molekül [Löffler 2014]. Weitere Bestandteile von VLDL sind geringe Mengen von Phospholipiden, Cholesterinestern, freiem Cholesterin und ApoA-I. Nach ihrer Sekretion in die Blutbahn geben sie wie die Chylomikronen ApoA-I an HDL ab und bekommen ApoE und ApoC-II. Ihr Triglyceridanteil verringert sich rasch durch die Wirkung des Enzyms Lipoprotein-Lipase. Auch hier ist ApoC-II ein essenzieller Co-Faktor. Wie beim Abbau von Chylomikronen verlieren die VLDL-Partikel zunehmend Triglyceride und werden zu VLDL-Remnants, die auch als IDL bezeichnet werden. Ungefähr die Hälfte der VLDL-Remnants wird von der Leber aufgenommen, die andere Hälfte verliert weiter Triglyceride und ApoE und wird schließlich zu LDL.

2.3 LDL

Sie sind die wesentlichen Lipoproteine für den Transport von Cholesterin im Blut und entstehen, wie oben dar-

gestellt, indem triglyceridreiche VLDL durch Hydrolyse von Triglyceriden mit Hilfe der Lipoprotein-Lipase zunehmend ihre Triglyceridanteile verlieren und zunächst zu VLDL-Remnants und durch weiteren Triglyceridabbau und Verlust bestimmter Apolipoproteine zu LDL transformieren. Sie besitzen als Apolipoprotein nur ApoB-100 und ApoE. LDL-Partikel können aber auch z. T. direkt von der Leber synthetisiert werden.

Bei der Hypercholesterinämie ist LDL der wichtigste Faktor und seine Aufnahme in die Leber erfolgt über den LDL-Rezeptor, der wiederum durch Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) abgebaut wird. PCSK9 ist somit ein regulierendes Element der LDL-Serumwerte, was durch Überexpressions- und Knockout-Experimente in verschiedenen Tierarten gezeigt wurde [Schulz und Schlüter 2017]. Bindet LDL über ApoB-100 an den LDL-Rezeptor auf Leberzellen, so werden beide aufgenommen und in Vesikeln zu Lysosomen transportiert, wo es zum Abbau des LDL kommt. Der Rezeptor hingegen wird recycelt und wieder an die Zellmembran befördert. Findet vor der Internalisierung des LDL-LDL-Rezeptorkomplexes jedoch eine Bindung von extrazellulärem PCSK9 an den LDL-Rezeptor statt, ist dieser für den lysosomalen Abbau markiert und kehrt nicht wieder zur Zellmembran zurück (Abbildung 1) [Chemello et al. 2021].

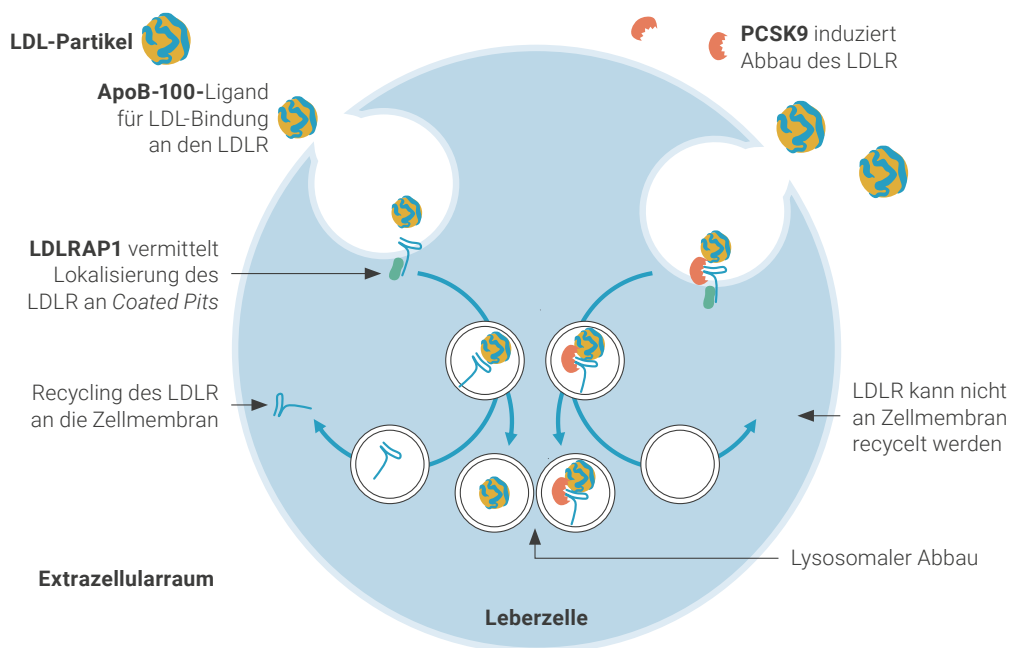


Abbildung 1: Signalweg des LDL-Rezeptors; modifiziert nach [Chemello et al. 2021].

Apo: Apolipoprotein, LDL: Low-Density-Lipoprotein, LDLR: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor, LDLRAP1: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-Adapterprotein 1, PCSK9: Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9.

2.4 HDL

HDL sind die kleinsten und dichtesten Lipoproteine im Plasma und nehmen eine Schlüsselrolle im Transport von Cholesterin aus der Peripherie zur Leber ein. Zudem werden ihnen antioxidative, antithrombotische, entzündliche und antiatherosklerotische Effekte zugeschrieben. Ein niedriger HDL-Cholesterin- (HDL-C)-Wert kann hierbei auf einen gestörten Metabolismus von triglyceridreichen Lipoproteinen oder eine chronische Entzündung hinweisen [März et al. 2017].

3 LDL-CHOLESTERIN ALS KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOR

Das LDL-Cholesterin (LDL-C) stellt sowohl einen Risikofaktor als auch die Hauptursache für Atherosklerose dar [Hu et al. 2020]. Da atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) und ihre Manifestationen wie Herzinfarkt und ischämischer Schlaganfall weltweit die Haupttodesursache sind [Ference et al. 2017], ist LDL-C somit indirekt für einen hohen Anteil der Tode mitverantwortlich.

Mit steigender LDL-C-Konzentration im Blut kommt es zur Einlagerung in die Wände von Arterien, was zur Entwicklung und Progression atherosklerotischer Plaques führt [Ference et al. 2017]. Es wird vermutet, dass der atherogene Prozess durch oxidierte LDL-Partikel, die in der Intima von *Scavenger*-Rezeptor tragenden Makrophagen aufgenommen werden,

initiiert wird. Dabei gelangt das in Überschuss vorliegende LDL zunächst in die Intima, wo es oxidiert wird. Anschließend werden Monozyten aus dem Blut aufgenommen, die in der Intima zu Makrophagen heranreifen. Auf ihnen finden sich die *Scavenger*-Rezeptoren, die – anders als LDL-Rezeptoren – bei LDL-Überschuss nicht herunterreguliert werden. Über die *Scavenger*-Rezeptoren wird LDL in die Makrophagen aufgenommen, die sich zu Schaumzellen entwickeln, in der Intima persistieren und in Folge durch die Intimaverdickung zur Verringerung des Arterienlumens führen. Zu dieser Entwicklung tragen außerdem T-Zellen, die aus dem Blut rekrutiert werden, und glatte Muskelzellen (*Smooth Muscle Cells*; SMC) aus der Media bei, die durch Botenstoffe der Leukozyten angelockt werden (Abbildung 2) [Libby et al. 2019].

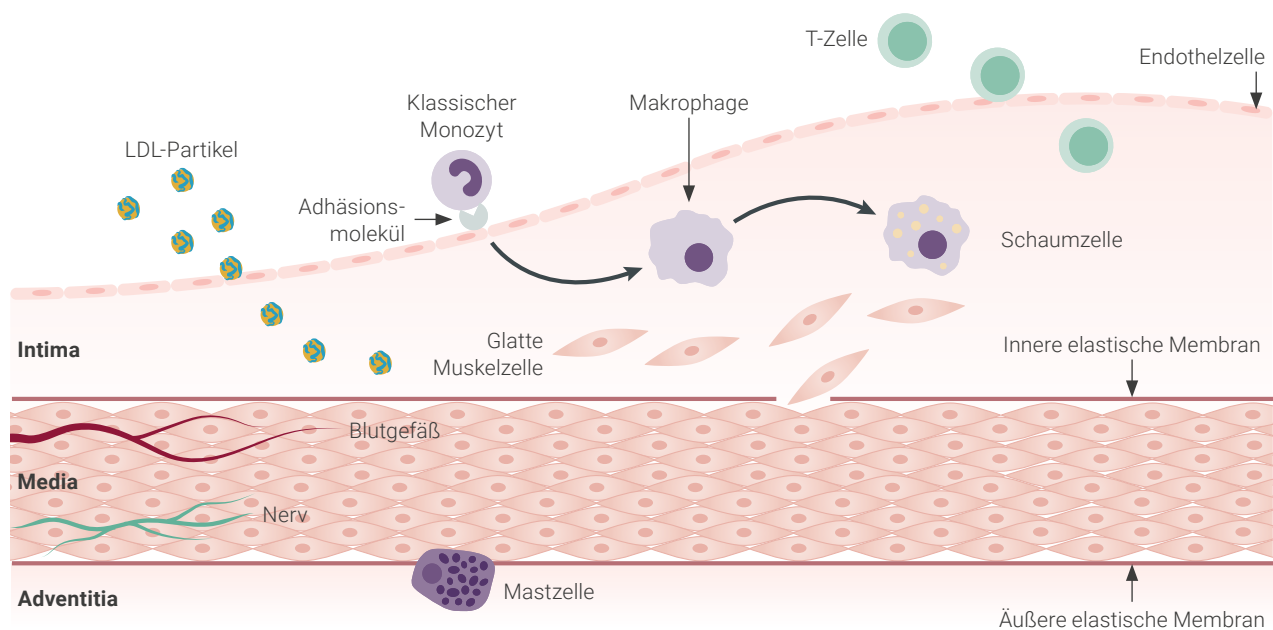


Abbildung 2: Initiation des atherogenen Prozesses; modifiziert nach [Libby et al. 2019].

LDL: Low-Density-Lipoprotein.

Im weiteren Verlauf produzieren die glatten Muskelzellen Moleküle der extrazellulären Matrix wie Kollagene und Elastin, wodurch sich die Intima weiter verdickt. Durch Abgabe von Botenstoffen wie Interferon- γ wird die Fähigkeit der SMC Kollagen zu produzieren gehemmt, wodurch es zu einer Instabilität der fibrösen Ausbuchtung kommen kann. Zudem wird bei SMC und Makrophagen zunehmend Apoptose induziert, wodurch sich ein wachsender nekrotischer lipidreicher Kern entwickelt (Abbildung 3) [Libby et al. 2019].

Die Senkung der LDL-C-Werte ist daher eine geeignete Maßnahme, das kardiovaskuläre Risiko durch Atherosklerose zu verringern. Dies sollte so früh wie möglich geschehen, da sich die negativen Effekte akkumulieren [Domanski et al. 2020, Ference et al. 2012, Ford et al. 2016]. Für die Einschätzung der Belastung durch LDL-C wurde die Berechnung von „Cholesterinjahren“ analog zu den Packungsjahren bei Rauchern vorgeschlagen (Abbildung 4). Diese „Cholesterinjahre“ repräsentieren die kumulative Belastung der Arterienwände durch LDL, die sich aus dem Produkt der Dauer und Intensität der erhöhten LDL-C-Werte ergibt. Im Fall der familiären Hypercholesterinämie entspricht die Expositions-

dauer beispielsweise dem Patientenalter [Shapiro und Bhatt 2020]. Eine multizentrische Studie, die die Auswirkungen der „Cholesterinjahre“ untersucht hat, ist die CARDIA-Studie, bei der 5.115 Personen im Alter von 18 bis 30 Jahren eingeschlossen und über einen Zeitraum von 30 Jahren beobachtet wurden. Neben der Korrelation zwischen „Cholesterinjahren“ und kardiovaskulären Ereignissen konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass der Zeitpunkt der erhöhten LDL-C-Werte das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst. So hatten Probanden, die schon in jungen Jahren erhöhte LDL-C-Werte aufwiesen, bei gleichen „Cholesterinjahren“ ein höheres Risiko als Personen, bei denen es erst in höherem Alter zu einem Anstieg von LDL-C gekommen war [Domanski et al. 2020].

Auch wenn keine kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen, ist der LDL-C-Spiegel entscheidend für die Entstehung von Atherosklerose, die sich subklinisch entwickeln kann. In einer Studie mit 1.779 Teilnehmern im Alter von 40 bis 54 Jahren wiesen knapp 50 % eine subklinische Atherosklerose auf, obwohl bei ihnen keine konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren vorlagen. Daher wird angenommen, dass Cholesterin allein bereits für die Entstehung von Atherosklerose

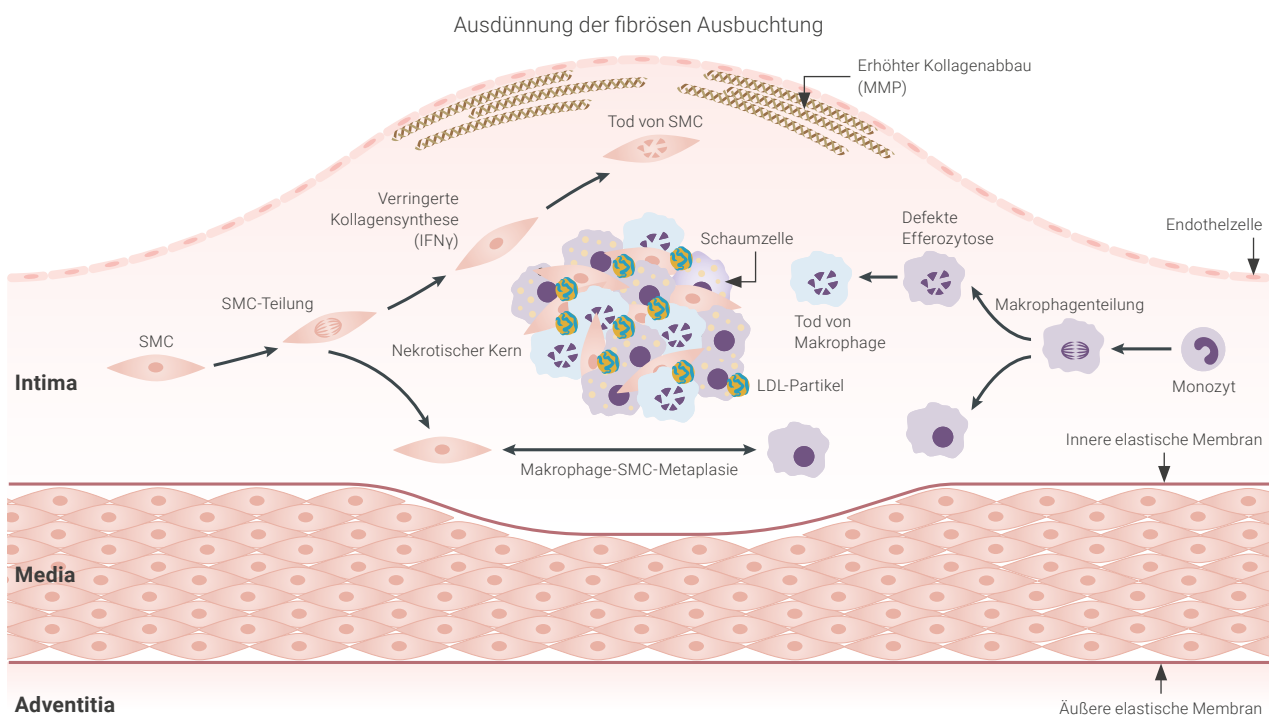


Abbildung 3: Atheroskleroseprogression; modifiziert nach [Libby et al. 2019].

IFN: Interferon, LDL: Low-Density-Lipoprotein, MMP: Matrix-Metalloproteinase, SMC: glatte Muskelzelle.

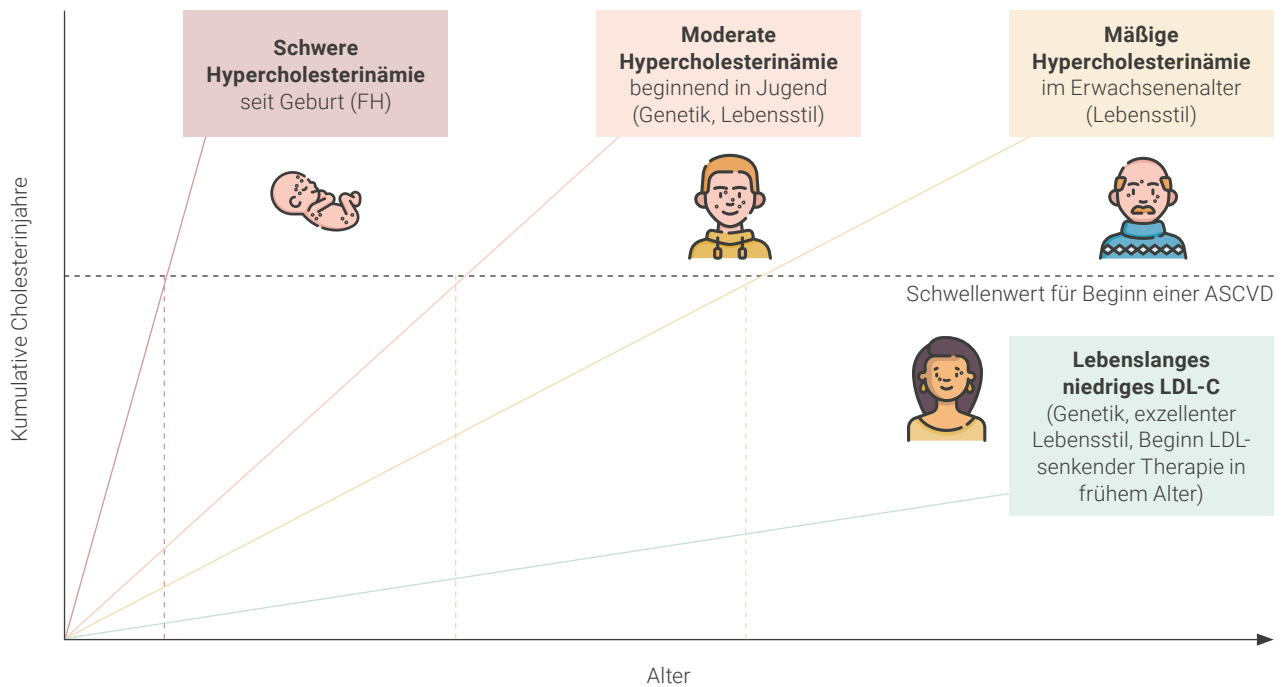


Abbildung 4: Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen anhand der Cholesterinjahre; modifiziert nach [Shapiro und Bhatt 2020].

ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, FH: familiäre Hypercholesterinämie, LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.

beim Menschen ausreichend sein könnte und sich schon bei Überschreitung des Schwellenwerts von etwa 50 – 60 mg/dl LDL-C eine Atherosklerose entwickeln kann [Fernández-Friera et al. 2017].

Das Ausmaß atherosklerotischer Plaques kann mit verschiedenen bildgebenden Verfahren evaluiert werden. Häufig wird dabei Ultraschall angewendet, was den Vorteil hat, dass es nichtinvasiv ist, ohne Strahlungsexposition auskommt und trotzdem einige Plaque-Komponenten unterschieden werden können. Das gleiche gilt für die Magnetresonanztomografie (MRT). Mit der Computertomografie-(CT-)Angiografie kann zwischen kalzifizierten und nichtkalzifizierten Plaques unterschieden werden. Dieses Verfahren ist ebenfalls nichtinvasiv und kann in den meisten vasculären Bereichen eingesetzt werden, kommt jedoch nicht ohne Strahlung aus [Libby et al. 2019]. Weitere diagnostische Tests auf Atherosklerose umfassen

den intravaskulären Ultraschall (IVUS), die optische Kohärenztomografie (OCT), Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und die invasive Angiografie, die den klassischen Referenzstandard für lumenale Stenosen darstellt [Libby et al. 2019].

Als Begleiterkrankungen der Hypercholesterinämie üben das metabolische Syndrom, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Übergewicht zusätzlich einen negativen Einfluss aus und verstärken dadurch das kardiovaskuläre Risiko [Fan et al. 2019]. So weisen Patienten mit Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und Hypercholesterinämie erhöhte Entzündungswerte auf, was bei chronischem Status einen signifikanten Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. Außerdem haben solche Patienten eine deutliche Einschränkung der Fibrinolyse, wodurch sie zu einem prothrombotischen Status tendieren können [Aso et al. 2005].

4 KRANKHEITSBILD DER FAMILIÄREN HYPERCHOLESTERINÄMIE

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die als homo- (HoFH) oder heterozygote (HeFH) Form vorliegen kann. [Klose et al. 2014]. Bereits 1938 veröffentlichte der norwegische Arzt Carl Müller unter der Überschrift „Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris“ wesentliche klinische Charakteristika der Erkrankung. Anhand von neun Fallbeispielen stellte er den Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten im Blut, dem Vorliegen von Xanthomen an Sehnen der Extremitäten, dem Auftreten von plötzlichen Herztodesfällen in jungen Jahren bzw. Angina pectoris im höheren Alter und der familiären Häufung dieser Phänomene fest [Müller 1938].

Die FH entsteht durch verschiedene genetische Mutationen, die den LDL-Metabolismus betreffen und einen autosomal-dominanten Erbgang besitzen. Sie führen in der Regel zu einem Funktionsverlust des betroffenen Gens, seltener (wie im Falle der Mutation im PCSK9-Gen) zu einer Funktionszunahme. Am weitest häufigsten (ca. 85 – 90 %) ist der LDL-Rezeptor (*LDLR*) betroffen, seltener betrifft die Veränderung das *APOB* oder *PCSK9*. In Einzelfällen sind aber auch andere genetische Mutationen als Ursache der FH beschrieben.

Während die HeFH laut einer Metaanalyse von 62 Studien eine weltweite Prävalenz von 1:311 in der Allgemeinbevölkerung und 1:17 bei Vorliegen atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen aufweist [Hu et al. 2020], tritt die HoFH nur bei etwa einem von einer Million Menschen auf. Die weitaus meisten Fälle der FH bleiben unentdeckt [Nordestgaard et al. 2013]. Einzige Ausnahme bilden Länder, in denen gezielte Screeningprogramme für die FH vorhanden sind, wie z. B. die Niederlande.

Die zugrunde liegende Genetik ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt. Demnach beträgt die Wahrscheinlichkeit einer HoFH ebenso wie einer Krankheitsfreiheit bei zwei heterozygoten Elternteilen 25 % und mit 50%iger Wahrscheinlichkeit ist das Kind heterozygoter Träger. Bei einem heterozygoten und einem homozygoten Elternteil kann bei jeweils 50 % eine HoFH oder HeFH entstehen. Dadurch, dass es mehrere verantwortliche Gene gibt, kann es zur kombiniert heterozygoten FH kommen, bei der die Merkmalsträger zwei unterschiedliche Mutationen aufweisen, was zu ähnlich hohen LDL-C-Werten und einem vergleichbaren klinischen Bild wie bei HoFH führen kann [Klose et al. 2014]. Aufgrund der FH kommt es bei den Betroffenen zu le-

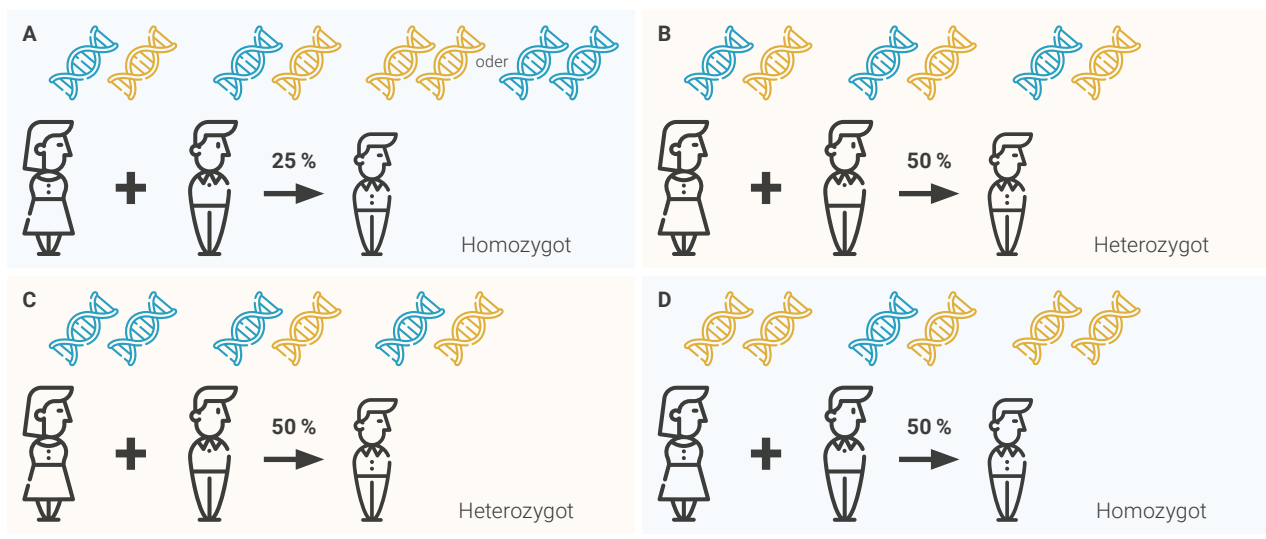


Abbildung 5: Beispiele für die Vererbung von familiärer Hypercholesterinämie (FH) unter der Annahme, dass die gleiche Mutation vorliegt. Zwei heterozygote Träger führen A) mit 25-prozentiger Wahrscheinlichkeit zu einem homozygoten Nachkommen (Merkmalsträger oder Nichtträger) und B) mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit zu einem heterozygoten Nachkommen. Bei einem homo- und einem heterozygoten Träger entsteht C) mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit ein heterozygoter und D) mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit ein homozygoter Nachkomme. Orange DNA: Träger der Mutation.

benslang erhöhten LDL-Cholesterinwerten, die sich bei der HeFH üblicherweise im Bereich von $\geq 190 - 400$ mg/dl bewegen und bei der HoFH Werte weit über 400 mg/dl auftreten können [Santos et al. 2016]. Ohne Behandlung kann es daher bei HoFH schon im frühen Kindesalter zu tödlichen Herzinfarkten kommen [Klose et al. 2014]. Allerdings bedeuten erhöhte LDL-Werte nicht automatisch das Vorliegen einer FH. So haben bei genetischen Untersuchungen in einem unselektierten Kollektiv nur 2,5 % aller Individuen mit einer

schweren Hypercholesterinämie, definiert als LDL ≥ 190 mg/dl, eine genetisch gesicherte FH. Bei LDL-Werten ≥ 250 mg/dl sind es bereits ca. 13 % und bei LDL-Werten ≥ 330 mg/dl ca. 30 % [Abul-Husn et al. 2016]. Deshalb sind verschiedene Diagnosekriterien entwickelt worden, um Patienten mit einer möglichen FH besser identifizieren zu können. Am häufigsten finden die Kriterien des *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) oder die *Simon-Broome-Register*-Kriterien Anwendung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Diagnosekriterien der FH; modifiziert nach [Berberich und Hegele 2019].

Kriterien	Simon Broome Register	DLCN	MED-PED	AHA	Kanadische Kriterien
Lipide					
• Gesamtcholesterin (mmol/l)	• $> 7,5$ (Erwachsene) (a) • $> 6,7$ (Kinder) (a)	• NA	• NA	• NA	• NA
• LDL-Cholesterin (mmol/l)	• $> 4,9$ (Erwachsene) (a) • $> 4,0$ (Kinder) (a)	• $> 8,5$ (8) • $6,5 - 8,4$ (5) • $5,0 - 6,4$ (3) • $4,0 - 4,9$ (1)	• $> 5,7 - 9,3^b$	• $> 5,0$ (Erwachsene) (a) • $> 4,0$ (Kinder) (a)	• $> 4,0$ (Kinder) (a) • $> 4,5$ (18 – 39 Jahre) (a) • $> 5,0$ (> 40 Jahren) (a) • $> 8,5$ (b)
Physische Stigmata					
• Persönlich	• Xanthom an Sehnen [b]	• Xanthom an Sehnen [6] • Arcus cornealis ^c [4]	• NA	• NA	• Xanthom an Sehnen [c]
• Familie	• Xanthom an Sehnen bei einem Verwandten [b]	• Xanthom an Sehnen oder Arcus cornealis [2]	• NA	• NA	• NA
Familiengeschichte					
• KHK	• MI bei zwei Verwandten < 50 Jahren oder einem Verwandten < 60 Jahren [d]	• Frühzeitige KHK ^d (2) • Frühzeitige ZVE oder PVK ^d (1)	• NA	• Frühzeitige KHK bei einem Verwandten (b)	• Frühzeitige KHK bei einem Verwandten ^d
• LDL-Cholesterin (mmol/l)	• $> 7,5$ bei einem oder zwei Verwandten [e]	• Kind mit LDL-Cholesterin > 95 . Perzentil (2)	• NA	• Ein betroffener Verwandter (c)	• Ein Verwandter mit hohem LDL-Cholesterinwert (d)
• Genetik	• NA	• NA	• Bekannte FH bei einem Verwandten	• NA	• FH-Mutation bei einem Verwandten [c]
Genetik					
• Genetische Mutationen	• APOB-, LDLR- oder PCSK9-Mutation (c)	• APOB-, LDLR- oder PCSK9-Mutation (8)	• NA	• APOB-, LDLR- oder PCSK9-Mutation (d)	• APOB-, LDLR- oder PCSK9-Mutation (c)
Diagnose					
• Diagnose von FH	• Definitiv: a + (b oder c) • Wahrscheinlich: (a + d) oder (a + e)	• Definitiv: > 8 • Wahrscheinlich: $6 - 8$ • Möglich: $3 - 5$	• Berührt adjustierten LDL-Cholesterin-Schwellenwert	• a + (b oder c) oder d	• Definitiv: (a + c) oder b • Möglich: a + d

ApoB: Apolipoprotein B, AHA: American Heart Association, DLCN: Dutch Lipid Clinic Network, FH: familiäre Hypercholesterinämie, KHK: koronare Herzkrankheit, LDL: Low-Density-Lipoprotein, LDLR: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor, MED-PED: Make Early Diagnosis – Prevent Early Death, MI: Myokardinfarkt, NA: nicht anwendbar, PCSK9: Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9, PVK: periphere vaskuläre Erkrankung, ZVE: zerebrovaskuläre Erkrankung.

^aBenötigt FH-Diagnose bei einem Familienmitglied. ^bSchwelle basierend auf Jahr und Trennungsgrad von betroffenen Verwandten.

^cArcus cornalis, wenn Alter < 45 Jahre. ^dAlter < 55 Jahre bei Männern und < 60 Jahre bei Frauen.

Neben der Höhe des Cholesterins spielen in der Diagnostik der FH klinische Zeichen und die Familienanamnese eine zentrale Rolle. Zu den wichtigsten klinischen Zeichen gehören tendinöse Xanthome. Man findet sie am häufigsten an der Achillessehne und den Strecksehnen der Fingergelenke, seltener an der Patellar- oder Trizepssehne. An der Achillessehne können sich die Xanthome als Verbreiterung der Sehne manifestieren, was sich am besten entweder durch eine spezielle Röntgenaufnahme oder sonografisch nachweisen lässt. Ein Arcus senilis corneae vor dem 45. Lebensjahr oder Xanthelasmen bei sehr jungen Menschen (< 30 Jahre) können ebenfalls hinweisend sein. Die Häufigkeit dieser klinischen Zeichen hat allerdings in den letzten Jahrzehnten in Kohorten mit genetisch nachgewiesener FH deutlich abgenommen [Ruel et al. 2018], vermutlich weil schwere Hypercholesterinämien deutlich früher diagnostiziert und behandelt werden.

Einen weiteren wesentlichen Baustein der Diagnostik stellen frühe Manifestationen einer Arteriosklerose, insbesondere koronare Herzkrankheit (KHK) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), beim Indexpatienten selbst oder bei Familienangehörigen dar. Besteht aufgrund der vorbeschriebenen Kombination aus hohem Cholesterinwert, den klinischen Zeichen und einer frühen Arteriosklerose der begründete Verdacht auf eine FH, so sollte die Möglichkeit einer genetischen Testung ernsthaft in Betracht gezogen werden. Dabei wird in der Regel nach entsprechenden Mutationen in den Genen für LDLR, ApoB und PCSK9 gesucht. Hierbei ist zu beachten, dass eine solche diagnostische genetische Testung nach § 3 Nr. 7 Gendiagnostikgesetz einer gesonderten Aufklärung bedarf. Die genetische Testung erlaubt die Sicherung der Diagnose beim Indexpatienten und eröffnet die Möglichkeit eines so-

genannten Kaskadenscreenings bei den Angehörigen des Indexpatienten. Beim Kaskadenscreening werden zunächst die nächsten Angehörigen auf die entsprechende Mutation des Indexpatienten getestet. Beim positiven Testnachweis werden dann wiederum die Angehörigen dieser Angehörigen getestet usw. Diese Methode erlaubt die rasche Identifizierung vieler Betroffener. Dabei handelt es sich allerdings um eine sogenannte prädiktive genetische Testung, welche in Deutschland nur nach vorausgegangener Beratung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt durchgeführt werden darf. Beim Einsatz der genetischen Testung sind nicht nur die relativ hohen Kosten dieser Tests zu berücksichtigen (so kostet die Testung für die drei häufigsten Ursachen der FH [LDLR, APOB und PCSK9] ca. 2.300 EUR), sondern es sollte auch bedacht werden, dass nicht alle nachgewiesenen Mutationen im Rahmen solcher Gentests eindeutig pathogen oder wahrscheinlich pathogen sind. In ca. 40 % der Fälle lassen sich Mutationen nachweisen, deren Signifikanz unbekannt ist (sogenannte Varianten unklarer Signifikanz) [Bourbon et al. 2017]. Bei einem anderen Teil der Patienten mit hochgradigem Verdacht auf FH lassen sich gar keine Mutationen nachweisen. Man geht davon aus, dass es sich hier entweder um eine bis dato unbekannte Mutation oder um eine polygenetische Ursache handelt. Dennoch kann die genetische Testung klinisch wertvoll sein, weil sie Patienten mit einem besonders hohen Risiko identifizieren lässt. So haben beispielsweise Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, definiert als LDL ≥ 190 mg/dl, bei negativem Mutationsnachweis „nur“ ein sechsfach erhöhtes KHK-Risiko, während das entsprechende Risiko bei positivem Mutationsnachweis im Vergleich zu einem Kollektiv mit LDL ≤ 130 mg/dl ca. 22-fach höher liegt [Khera et al. 2016]. Einen möglichen diagnostischen Algorithmus stellt Abbildung 6 dar.

Diagnostisches Vorgehen

1) Sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie ausschließen:

- Hypothyreose
- Nephrotisches Syndrom
- Biliäre Zirrose
- Medikamente, v. a. antiretrovirale Medikamente

2) Xanthome?

3) LDL $\geq (160 -) 190$ mg/dl



frühzeitige KHK und/oder pos. FA
für KHK/LDL oder FA unbekannt

4) LDL > 250 mg/dl



Genetische Testung

Abbildung 6: Diagnostisches Vorgehen bei familiärer Hypercholesterinämie; modifiziert nach [Sturm et al. 2018].

FA: Familienanamnese, KHK, koronare Herzkrankheit, LDL: Low-Density-Lipoprotein.

5 THERAPIE

Das allgemeine Therapieziel bei Hypercholesterinämie ist die Senkung des LDL-C-Spiegels auf einen Wert, der sich aus dem individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko ergibt, bei hohem oder sehr hohem Risiko aber mindestens um 50 % (Tabelle 3) [DGK 2019]. Dies ist

insbesondere bei hohen LDL-C-Werten in der Praxis häufig schwer umzusetzen und oftmals nur durch Kombination mehrerer Medikamente erreichbar [DGK 2019, Mandraffino et al. 2020].

Tabelle 3: Therapieziele der LDL-Senkung in der Primär- und Sekundärprävention nach den Empfehlungen der ESC/EAS.

Sehr hohes Risiko	LDL-C-Senkung $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und LDL-C-Zielwert $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl)
Hohes Risiko	LDL-C-Senkung $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und LDL-C-Zielwert $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl)
Mittleres Risiko	LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl)
Niedriges Risiko	LDL-C $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl)

LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society.

Zentrales Element und wesentliche Grundlage aller präventiven Behandlungsmaßnahmen ist die Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Gesamtrisikos. Die aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) schlagen die Einteilung von Individuen in vier Risikokategorien vor (Abbildung 7). Nach diesem Konzept erlaubt bereits das Vorliegen bestimmter Erkrankungen eine direkte Zuteilung zu einer der Risikokategorien. So haben Individuen mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung, entweder klinisch oder durch eindeutige Bildgebung, Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2), chronischer Nierenerkrankung und familiärer Hypercholesterinämie

bereits ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. Liegen derartige Erkrankungen nicht vor, kann das Risiko mit Hilfe eines populationsbasierten Scores berechnet werden. Hierfür gibt es diverse Scoresysteme, von denen keines perfekt ist. Eine Auswahl findet sich in Tabelle 5. Alle Risikoscores berücksichtigen nur eine sehr begrenzte Anzahl traditioneller Risikofaktoren. Das individuelle Risiko lässt sich im Einzelfall durch die zusätzliche Berücksichtigung von nicht traditionellen Risikofaktoren, Biomarkern und nicht invasiver Methoden zur Entdeckung einer subklinischen Arteriosklerose besser abschätzen [Khambhati et al. 2018]. Eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Ergänzende Parameter zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos; modifiziert nach [Khambhati et al. 2018].

Nicht traditionelle Risikofaktoren
• Metabolisches Syndrom • Chronische Inflammation (z. B. Autoimmunerkrankungen) • HIV • Schwangerschaftsassozierte Hypertonie oder Diabetes mellitus • Wesentliche Begleiterkrankungen, z. B. COPD • Psychosoziale Stressoren • Soziale Faktoren, z. B. sozioökonomischer Status
Biomarker
• Hoch-sensitives C-reaktives Protein (hsCRP) • Lipoprotein(a) • Apolipoprotein B
Nicht invasive Maßnahmen zur Entdeckung einer subklinischen Atherosklerose
• Knöchel-Arm-Index (Ankle Brachial Index, ABI) • Computertomografischer Koronarkalk-Score (CAC)

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HIV: humanes Immundefizienzvirus.

Die Scores unterscheiden sich hinsichtlich der verwendeten Risikofaktoren und der analysierten Endpunkte. Die meisten – wie auch der kürzlich von der ESC weiterentwickelte SCORE2-Algorithmus – geben das 10-Jahres-Risiko für ein tödliches oder nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis an [Score working group und ESC Cardiovascular risk collaboration 2021]. Für die meisten Scoresysteme gibt es entsprechende Tabellen, in denen anhand des individuellen Risikoprofils das Risiko abgelesen werden kann. Einfacher ist der Einsatz Internet-basierter Rechner (für den SCORE-Algorithmus z. B. unter: www.heartscore.org). Das Berechnen des Gesamtrisikos kann unter Umständen große Bedeutung haben. Nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

(G-BA) dürfen Lipidsenker auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen ohne Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung nur verordnet werden, wenn ein genetisch bestätigtes Chylomikronämie-Syndrom vorliegt oder das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse über 20 % liegt. Dies zeigt ein gewisses Dilemma bei der Behandlung von Betroffenen mit FH auf. Nicht alle Patienten mit genetisch bestätigter FH entwickeln im Laufe des Lebens eine kardiovaskuläre Erkrankung. Umwelteinflüsse, Lebensstil, Begleiterkrankungen und andere genetische Faktoren können das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen maßgeblich mit beeinflussen. Dennoch empfehlen viele Experten ebenso wie die aktuellen ESC/EAS-Leitlinien eine frühe Statintherapie bei allen Betroffenen [DGK 2019].

Tabelle 5: Übersicht über kardiovaskuläre Risikoscores, Algorithmen und deren Komponenten; modifiziert nach [Khambhati et al. 2018, Score working group und ESC Cardiovascular risk collaboration 2021].

Risikoalgorithmen	Komponenten
<i>ACC/AHA ASCVD Pooled Cohort Risk Calculator</i>	• Bewertet Risiko eines unerwünschten KV-Ereignisses (KHK-Tod, nicht tödlicher MI, tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Schlaganfall) über 10 Jahre und Lebenszeit • Besteht aus Alter, Geschlecht, Rasse, GC, HDL-C, SBD, DBD, DM-Status, Raucherstatus, Behandlung für aHT
<i>European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE2)</i>	• Einteilung in Risikogruppen basierend auf europäischen Regionen • Bewertet tödliches und nicht tödliches KVE-Risiko über 10 Jahre • Besteht aus Alter, Geschlecht, GC, SBD, Raucherstatus
<i>QRISK Calculator (2 – 2017)</i>	• Bewertet unerwünschte Ereignisse (MI oder Schlaganfall) über 10 Jahre • Besteht aus Alter, Geschlecht, Ethnie, Raucherstatus, DM-Status, Familiengeschichte von frühzeitigem MI, CNI (Stadium 4/5), VHF, Behandlung für aHT, RA, Cholesterin/HDL-C-Verhältnis, SBD, BMI
<i>Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Model</i>	• Bewertet 10-Jahres-Risiko von akutem MI oder PHT • Besteht aus LDL-C, HDL-C, TG, Raucherstatus, DM-Status, Familiengeschichte von frühzeitigem MI, SBD
<i>Reynolds Risk Score (RRS)</i>	• Bewertet 10-Jahres-Risiko von MI, Schlaganfall, CABG, Angioplastie oder KVE-Tod • Besteht aus Alter, Geschlecht, SBD, GC, HDL-C, Familiengeschichte von frühzeitigem MI, hsCRP

ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, aHT: arterielle Hypertonie, ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, BMI: Body-Mass-Index, CABG: Koronararterien-Bypass-Operation, CNI: chronische Niereninsuffizienz, DBD: diastolischer Blutdruck, DM: Diabetes mellitus, GC: Gesamtcholesterin, HDL-C: *High-Density-Lipoprotein*-Cholesterin, hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, LDL-C: *Low-Density-Lipoprotein*-Cholesterin, KHK: koronare Herzkrankheit, KV: kardiovaskulär, KVE: kardiovaskuläre Erkrankung, MI: Myokardinfarkt, PHT: plötzlicher Herztod, RA: rheumatoide Arthritis, SBD: systolischer Blutdruck, TG: Triglyzeride, VHF: Vorhofflimmern.

Für die medikamentöse Therapie der Hypercholesterinämie stehen diverse Wirkstoffe zur Verfügung, wobei Statine die Grundlage bilden, die durch Inhibition des für die Cholesterinsynthese in der Leber benötigten Enzyms 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reduktase zur Senkung des Plasma-Cholesterins führen. Außerdem wird die LDL-Rezeptordichte auf den Hepatozyten erhöht. Je nach Dosis können

so um 30 – 50 % verringerte LDL-C-Werte erreicht werden. Etwa ein Sechstel der Patienten, die ein Statin verschrieben bekommen, leiden unter Statinintoleranz. Das bedeutet, dass sie mindestens zwei unterschiedliche Statine aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen [Ballantyne et al. 2020, DGK 2019, Kluger et al. 2019]. Einen ähnlichen Ansatz wie die Statine verfolgt auch der recht neue Wirkstoff Bempedoinsäure,

der ebenfalls in die Cholesterinsynthese interveniert, allerdings auf ein anderes Enzym, die Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase (ACL), zielt, welches oberhalb der HMG-CoA-Reduktase agiert [Ballantyne et al. 2020]. Die Bempedoinsäure ist als Prodrug ein Substrat des fast ausschließlich in der Leber vorkommenden Enzyms *Very-Long-Chain-Acetyl-CoA-Synthetase 1*

und unterscheidet sich durch diese leberspezifische Wirkung von den Statinen [Ray et al. 2019]. In einer Phase-III-Studie, in der 345 Patienten mit Hypercholesterinämie und Statintoleranz eingeschlossen wurden, konnte Bempedoinsäure nach zwölf Wochen zu einer durchschnittlichen Verringerung des LDL-C-Werts um 21,4 % führen [Laufs et al. 2019].

SEHR HOHES RISIKO

Personen mit einer der folgenden Eigenschaften:

- > Klinisch oder durch eindeutigen Befund in der Bildgebung dokumentierte ASCVD. Eine dokumentierte ASCVD umfasst die Anamnese eines ACS (MI oder instabile Angina pectoris), stabile Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Schlaganfall und TIA sowie periphere arterielle Erkrankungen. Als in der Bildgebung dokumentierte ASCVD gelten Befunde, die sich als prädisponierend für klinische Ereignisse gezeigt haben. Hierzu gehören relevante Plaques in der Koronarangiographie oder im CT (koronare Mehrgefäßerkrankung mit zwei zu > 50 % stenosierte epikardiale Hauptarterien) oder Plaques in der Ultraschalluntersuchung der Carotis.
- > DM mit Organschäden* oder ≥ 3 Hauptrisikofaktoren oder früher Beginn eines T1DM von langer Dauer (> 20 Jahre).
- > Schwere CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- > Berechneter SCORE ≥ 10 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.
- > FH mit ASCVD oder mit anderem Hauptrisikofaktor.

HOHES RISIKO

Personen mit:

- > Deutlich erhöhten einzelnen Risikofaktoren, besonders Gesamtcholesterin > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) oder Blutdruck $\geq 180/110$ mmHg.
- > FH ohne andere Hauptrisikofaktoren.
- > DM ohne Organschäden*, DM-Dauer ≥ 10 Jahre oder anderen zusätzlichen Risikofaktoren.
- > Mittelschwerer CKD (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²).
- > Berechnetem SCORE ≥ 5 % und < 10 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.

MITTLERES RISIKO

- > Junge Patienten (T1DM < 35 Jahre; T2DM < 50 Jahre) mit DM-Dauer < 10 Jahre, ohne andere Risikofaktoren. Berechneter SCORE ≥ 1 % und < 5 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.

NIEDRIGES RISIKO

- > Personen mit berechnetem SCORE < 1 % für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.

Abbildung 7: Kardiovaskuläre Risikokategorien; modifiziert nach [DGK 2019].

*Organschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie.

ACS: akutes Koronarsyndrom, ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, CKD: chronische Nierenkrankheit, CT: Computertomografie, DM: Diabetes mellitus, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, FH: familiäre Hypercholesterinämie, LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, MI: Myokardinfarkt, T1/T2DM: Typ 1/Typ 2 DM, TIA: transitorische ischämische Attacke.

Werden Statine nicht vertragen oder wird das Therapieziel damit nicht erreicht, kann der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib eingesetzt werden, der die Wiederaufnahme von Cholesterin aus dem Darm verringert und so den Plasmaspiegel senkt [Pisciotta et al. 2007]. In mehreren Studien wurden somit Senkungen des LDL-C-Spiegels um 17 – 18 % erreicht [Bays 2002].

Die Gallensäurebinder waren die ersten Medikamente zur Cholesterinreduktion. Sie sind allerdings mit häufigen Nebenwirkungen behaftet und finden daher in der Praxis nur noch wenig Verwendung. Die Gallensäuren werden aus Cholesterin synthetisiert. Durch Bindung und Ausscheidung der Gallensäure muss somit Cholesterin zu deren Neubildung verwendet werden, was die LDL-C-Werte um 12 – 20 % verringern kann [Scaldaferri et al. 2013].

Die PCSK9-Hemmer gehören zu den neuesten Medikamenten. Diese monoklonalen Antikörper binden gezielt PCSK9, eine Serinprotease, die nach Bindung an den LDL-Rezeptor auf Hepatozyten dessen Abbau induziert. Der Rezeptor kann somit nicht mehr zur Zellmembran recycelt werden, wodurch die Aufnahme von LDL-C aus dem Blut reduziert wird [Del Pinto et al. 2019]. Durch die PCSK9-Hemmer wird diese Bindung und somit der Abbau des Rezeptors verhindert, was zu einer erhöhten Aufnahmefähigkeit von LDL-C in die Hepatozyten und somit zur Verringerung des Plasma-LDL-C um etwa 60 % führt [Bandyopadhyay et al. 2018a, DGK 2019].

Inclisiran ist eine small interfering RNA (siRNA), die die PCSK9-Synthese spezifisch in den Leberzellen hemmt [Khvorova 2017] und erst seit 2021 auf dem deutschen Markt erhältlich ist. Mit diesem Wirkstoff wird ebenfalls PCSK9 gehemmt, jedoch beruht seine Wirkung nicht auf Bindung des Proteins, sondern auf RNA-Interferenz mittels siRNA. Dabei bindet Inclisiran an die PCSK9-mRNA und kann deren Translation verhindern. In drei Phase-III-Studien mit insgesamt 3.660 Teilnehmern wurden zudem Daten bis Tag 510 erhoben. In diesem Zeitraum erfolgten vier Injektionen (Tag 1, 90, 270 und 450) mit 284 mg Inclisiran. Dabei wurde eine Verringerung des LDL-C-Wertes im Mittel um etwa 50 % im Vergleich zu Placebo an Tag 510 berichtet [Raaij et al. 2020, Ray et al. 2020].

Um die passende Therapie für individuelle Hypercholesterinämie-Patienten zu finden, sollten neben der jeweiligen Fähigkeit zur LDL-C-Senkung auch noch weitere Eigenschaften in die Überlegung mit einbezogen werden. Bei Statinen und Gallensäurebindern kommt es häufiger zu Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten, zudem müssen diese Wirkstoffe täglich eingenommen werden. Anti-PCSK9-Antikörper benötigen nur 12 – 26 Injektionen pro Jahr, können allerdings ebenso wie Statine zu neuem Auftreten von Diabetes mellitus führen. Inclisiran wird zu Behandlungsbeginn, nach drei Monaten und anschließend alle sechs Monate injiziert [Bandyopadhyay et al. 2018b].

Sofern die anvisierte LDL-C-Senkung unter Monotherapie der genannten Medikamente nicht erreicht wird, kann eine Kombinationstherapie mit zwei oder sogar drei Wirkstoffen zielführend sein. So konnte in einer einjährigen Studie mit 2.230 Patienten, die bereits mit ihrer individuell verträglichen Statin-Höchstosis behandelt wurden, eine weitere LDL-C-Senkung von durchschnittlich 12,6 % bei zusätzlicher Gabe von Bempedoinsäure erzielt werden [Ray et al. 2019]. Durch Kombination von Statinen mit Ezetimib konnte in einer Studie mit 65 HeFH-Patienten nach drei Monaten eine zusätzliche LDL-C-Reduktion von 20 Prozentpunkten im Vergleich zur Statinmonotherapie erreicht werden [Pisciotta et al. 2007]. In einer multizentrischen Phase-III-Studie mit 382 Patienten unter hochdosierter Statintherapie konnte nach zwölf Wochen eine zusätzliche LDL-C-Reduktion von 38 % bei gemeinsamer Gabe von Ezetimib und Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Für Ezetimib allein lag diese bei 25 % und für Bempedoinsäure bei 19 % im Vergleich zu Placebo [Ballantyne et al. 2020]. Die Kombination von PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib bei FH-Patienten, die bereits hochdosierte Statine erhielten, konnte in einer italienischen Studie mit 98 Patienten zu einer zusätzlichen Verringerung des LDL-C von 51 % führen. Ohne PCSK9-Inhibitor waren es 22,8 % [Mandraffino et al. 2020]. Eine Metaanalyse, die sieben Studien umfasste, ermittelte eine im Durchschnitt um etwa 16 % stärkere Reduktion des LDL-C-Wertes, wenn Statine zusammen mit Gallensäurebindern eingesetzt wurden [Alder et al. 2020].

Als nicht direkt auf LDL-C-Senkung abzielende Therapie kommen auch noch Lomitapid und Lipidapherese in

Frage, die in der Regel nur bei HoFH eingesetzt werden. Lomitapid ist ein Inhibitor des mikrosomalen Triglyzerid-Transfer-Proteins und verhindert den Transfer von Lipiden zwischen Membranen. Dadurch wird die Synthese von VLDL in der Leber und Chylomikronen im Darm verringert, was zur Reduktion von LDL (50 %),

ApoB (49 %) und Triglyzeriden (45 %) führt. Bei der Lipidapherese werden extrakorporal apolipoproteinhaltige Lipoproteine entfernt. Dieses Verfahren muss alle ein bis zwei Wochen durchgeführt werden und reduziert kurzfristig den Gehalt von LDL, VLDL und Lp(a) um 50 – 80 % [Raal et al. 2018, Santos et al. 2016].

6 FAZIT

Eine Hypercholesterinämie kann genetische oder sekundäre Ursachen haben und ist heutzutage – trotz der Möglichkeit genetischer Tests für die familiäre Form – noch immer unterdiagnostiziert und unterbehandelt. Dabei ist eine frühe und konsequente Behandlung sehr wichtig. Die hohe LDL-C-Konzentration im Blut führt zur Ablagerung in den Arterienwänden und ist somit einer der wichtigsten Risikofaktoren für Atherosklerose sowie deren Folgeerkrankungen. Die LDL-C-Menge sollte entsprechend dem individuellen kardiovaskulären Risiko reduziert werden, denn je länger die Hypercholesterinämie besteht, desto höher ist das ASCVD-Risiko und Schäden entstehen bereits früh. Da Personen mit FH von Geburt an unter erhöhten LDL-C-Werten leiden und so „Cho-

lesterinjahre“ ansammeln, ist eine frühe Diagnose und ein rascher Therapiebeginn essenziell. Dazu stehen diverse Therapieoptionen zur Verfügung, die auch miteinander kombiniert werden können, falls das Therapieziel sonst nicht erreicht werden kann. Grundlage der Therapie bilden noch immer die Cholesterinsynthesehemmer wie Statine, aber auch Gallensäurebinder oder Ezetimib werden weiterhin eingesetzt. Neuere Ansätze basieren auf hemmenden Antikörpern oder auf siRNA, die spezifisch die Translation von mRNA verhindert, und haben das für den Abbau des LDL-Rezeptors verantwortliche Protein PCSK9 als Ziel. Somit stehen mittlerweile eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten für die Cholesterinsenkung zur Verfügung.

7 LITERATUR

- Abul-Husn** NS, Manickam K, Jones LK, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science* 2016;354(6319)
- Alder** M, Bavishi A, Zumpf K, et al. A meta-analysis assessing additional LDL-C reduction from addition of a bile acid sequestrant to statin therapy. *Am J Med* 2020;133(11):1322 – 7
- Aso** Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, et al. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2211 – 6
- Ballantyne** CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(6):593 – 603
- Bandyopadhyay** D, Ashish K, Hajra A, et al. Cardiovascular outcomes of PCSK9 inhibitors: with special emphasis on its effect beyond LDL-cholesterol lowering. *J Lipids* 2018a;2018:3179201
- Bandyopadhyay** D, Hajra A, Ashish K, et al. New hope for hyperlipidemia management: Inclisiran. *J Cardiol* 2018b;71(5):523 – 4
- Bays** H. Ezetimibe. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(11):1587 – 604
- Beheshti** SO, Madsen CM, Varbo A, et al. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(20):2553 – 66
- Berberich** AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(1):9 – 20
- Bourbon** M, Alves AC, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor mutational analysis in diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2017;28(2):120 – 9
- Chemello** K, Garcia-Nafria J, Gallo A, et al. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2021;62:100062
- Chen** L, Chen XW, Huang X, et al. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci China Life Sci* 2019;62(11):1420 – 58
- Del Pinto** R, Grassi D, Properzi G, et al. low-density-lipoprotein (LDL) cholesterol as a causal role for atherosclerotic disease: potential role of PCSK9 inhibitors. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26(3):199 – 207
- DGK**. 2019. "EAS/ECS Pocket Guidelines Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien." In *Kardiologie DGf. Börm Bruckheimer Verlag GmbH*.
- Domanski** MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(13):1507 – 16
- Fan** J, Liu Y, Yin S, et al. Small dense LDL cholesterol is associated with metabolic syndrome traits independently of obesity and inflammation. *Nutr Metab (Lond)* 2019;16:7
- Ference** BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459 – 72
- Ference** BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25):2631 – 9
- Fernández-Friera** I, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(24)
- Ford** I, Murray H, McCowan C, et al. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2016;133(11):1073 – 80
- Hu** P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020;141(22):1742 – 59
- Khambhati** J, Allard-Ratick M, Dhindsa D, et al. The art of cardiovascular risk assessment. *Clin Cardiol* 2018;41(5):677 – 84
- Khera** AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(22):2578 – 89
- Klose** G, Laufs U, März W, et al. Familial hypercholesterolemia. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2014; 10.3238/arztebl.2014.0523
- Khvorova** A. Oligonucleotide therapeutics – a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med* 2017;376(1):4 – 7
- Kluger** AY, Tecson KM, Sudhakaran S, et al. Statin update: intolerance, benefit, and beyond. *Hypertension Journal* 2019;5(1):2 – 7
- Laufs** U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8(7):e011662
- Libby** P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):56
- Löffler** G. Lipoproteine – Transportformen der Lipide im Blut. (Hrsg.), Löffler/ Petrides *Biochemie und Pathobiochemie*. 2014;300 – 6
- Mandrafino** G, Scicali R, Rodriguez-Carrio J, et al. Arterial stiffness improvement after adding on PCSK9 inhibitors or ezetimibe to high-intensity statins in patients with familial hypercholesterolemia: a two-lipid center real-world experience. *J Clin Lipidol* 2020;14(2):231 – 40
- März** W, Kleber ME, Scharnagl H, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol* 2017;106(9):663 – 75
- Meeusen** J. in *Therapeutic Lipidology*, 2. Auflage. Springer Nature Switzerland AG, 2021
- Müller** C. Xanthomata, hypercholesterinemia, angina pectoris. *Acta Medica Scandinavica* 1938;95(S89):75 – 84
- Nordestgaard** BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478 – 90a
- Pisciotta** L, Fasano T, Bellocchio A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis* 2007;194(2):e116 – 22
- Raal** FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies. *Atherosclerosis* 2018;277:483 – 92
- Raal** FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382(16):1520 – 30
- Ray** KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380(11):1022 – 32
- Ray** KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507 – 19
- Ruel** I, Brisson D, Aljenedil S, et al. Simplified Canadian definition for familial hypercholesterinemia. *Canadian Journal of Cardiology* 2018;34(9):1210 – 4

- Santos** RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4(10):850 – 61
- Scaldaferri** F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, et al. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med* 2013;8(3):205 – 10
- Scheidt-Nave** C, Du Y, Knopf H, et al. [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):661 – 7
- Schulz** R, Schlüter K-D. PCSK9 targets important for lipid metabolism. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 2017;12(S1):2 – 11
- Score working group**, ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42(25):2439 – 54
- Shapiro** MD, Bhatt DL. "Cholesterol-years" for ASCVD risk prediction and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(13):1517 – 20
- Simons** K, Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science* 2000;290:1721 – 6
- Stone** NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Medical Clinics of North America* 1994;78(1):117 – 41
- Sturm** AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(6):662 – 80
- Zamora** R, Hidalgo FJ. Lipoproteins. (Hrsg.), *Encyclopedia of Food and Health*. 2016;544 – 9



Die Lernkontrollfragen lassen sich online unter <https://cmemedipoint.de/kardiologie/hypercholesterinaemie/> beantworten.

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welches Lipoprotein ist der klinisch **wichtigste** Faktor bei der Hypercholesterinämie?

- a) Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)
- b) High-Density-Lipoprotein (HDL)
- c) Chylomikron
- d) Low-Density-Lipoprotein (LDL)
- e) Intermediate-Density-Lipoprotein (IDL)

2. Wodurch wird vermutlich der **atherogene Prozess** in Arterien initiiert?

- a) Rekrutierung von T-Zellen aus dem Blut in die Intima
- b) Apoptotische Prozesse durch Nervenschädigung in der Media
- c) Aufnahme oxidierte LDL-Partikel durch Makrophagen in der Intima
- d) Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine durch Mastzellen in der Adventitia
- e) Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media

3. Was spielt bei der Progression der Atherosklerose **keine** wichtige Rolle?

- a) Bildung von Immunkomplexen
- b) Entwicklung eines nekrotischen lipidreichen Kerns in der Intima
- c) Induktion von Apoptose bei Makrophagen
- d) Produktion von Elastin durch glatte Muskelzellen
- e) Abgabe von Zytokinen wie Interferon- γ

4. Die Überschreitung welches LDL-Cholesterin-Schwellenwerts ist beim Menschen vermutlich für die **Entstehung einer Atherosklerose** ausreichend?

- a) 110 – 120 mg/dl
- b) 90 – 100 mg/dl
- c) 70 – 80 mg/dl
- d) 50 – 60 mg/dl
- e) 30 – 40 mg/dl

5. Welches Gen ist bei familiärer Hypercholesterinämie am **häufigsten** mutiert?

- a) Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)
- b) Sirtuin 7 (SIRT7)
- c) Apolipoprotein B (APOB)
- d) Apolipoprotein A1 (APOA1)
- e) LDL-Rezeptor (LDLR)

6. In welchem Bereich liegen die LDL-Cholesterinwerte bei Personen mit **heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie** üblicherweise?

- a) ≥ 50 – 90 mg/dl
- b) ≥ 100 – 180 mg/dl
- c) ≥ 190 – 400 mg/dl
- d) ≥ 420 – 690 mg/dl
- e) ≥ 750 – 1000 mg/dl

7. Was ist das allgemeine Therapieziel bei Hypercholesterinämie?

- a) Senkung des LDL-Cholesterinwertes auf 70 mg/dl bei niedrigem kardiovaskulärem Risiko
- b) Senkung des LDL-Cholesterinwertes um mindestens 50 % vom Ausgangswert bei hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko sowie auf < 70 bzw. < 55 mg/dl
- c) Senkung des LDL-Cholesterinwertes auf 55 mg/dl
- d) Senkung des LDL-Cholesterinwertes um mindestens 30 %
- e) Senkung des LDL-Cholesterinwertes um mindestens 40 % bei mittlerem kardiovaskulärem Risiko

8. Zu welcher Gruppe gehört der Wirkstoff Inclisiran?

- a) Cholesterinresorptionshemmer
- b) Gallensäurebinder
- c) PCSK9-Hemmer
- d) Small interfering RNA (siRNA), die die Synthese von PCSK9 hemmt
- e) Cholesterinsynthesehemmer

9. Welche Aussage zur medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie ist falsch?

- a) Statine erhöhen die LDL-Rezeptordichte auf Hepatozyten.
- b) Inclisiran und Bempedoinsäure wirken leberspezifisch.
- c) Ezetimib verringert die Wiederaufnahme von Cholesterin aus dem Darm.
- d) PCSK9-Hemmer verringern das Plasma-LDL-Cholesterin um etwa 60 %.
- e) Gallensäurebinder weisen nur selten Nebenwirkungen auf.

10. Welche Aussage zur Therapie der Hypercholesterinämie ist richtig?

- a) Inclisiran wirkt durch RNA-Interferenz mittels siRNA.
- b) Ezetimib kann zu neuem Auftreten von Diabetes mellitus führen.
- c) Statine dürfen nicht gemeinsam mit Bempedoinsäure eingesetzt werden.
- d) Lipidapherese muss nur alle zwei bis drei Monate eingesetzt werden.
- e) Lomitapid erhöht die Synthese von HDL in der Leber.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Dariusch Haghi

Kardiologische Praxisklinik Ludwigshafen
Ludwig-Guttman-Str. 11
67071 Ludwigshafen/Oggersheim

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

1904,00 € (inkl. MwSt) Honorar von Novartis Pharma GmbH für die Erstellung der CME erhalten.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Daniel Breitzkopf & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Die Fortbildung wurde von Novartis mit insgesamt 14.954,00 € (inkl. MwSt) finanziert. Davon entfallen 1.904,00 € (inkl. MwSt) auf die Referentenhonorare. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.