



© Maria Blum

G. Rega-Kaun, Wien  
A. Wenkstetten-Holub, Wien

**MEDIZIN**  
**Kardiologie**

# Hypercholesterinämie

Wenn ein Patient einen LDL-Wert über 190mg/dl aufweist, fragen Sie ihn nach der Familienanamnese: Gibt es Verwandte ersten oder zweiten Grades mit prämaternen kardiovaskulären Erkrankungen? Mit einer Wahrscheinlichkeit von 2% könnte es sich um eine familiäre Hypercholesterinämie handeln. Sie könnten das kardiovaskuläre Risiko des Patienten und seiner Familie dramatisch senken.

**D**ie familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine häufige monogenetische Ursache für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung infolge eines erhöhten „Low-density“-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Plasmaspiegels. Der Vererbungsmodus ist autosomal-dominant. Patienten mit heterozygoter FH (der Gendefekt wird nur von einem Elternteil vererbt), mit einem durchschnittlichen LDL-C-Spiegel zwischen 190 und 500mg/dl, entwickeln unbehandelt typischerweise eine koronare Herzkrankheit (KHK) vor dem Alter von 55–60 Jahren. Bei Homozygoten (der Gendefekt wird von beiden Elternteilen vererbt) liegt der LDL-C-Spiegel durchschnittlich bei 500–1000mg/dl, die Erkrankung tritt sehr früh auf und hat unbehandelt eine hohe Letalität vor dem 20. Lebensjahr. Jedoch kann man, wenn frühzeitig diagnostiziert und therapiert, die Progression der Erkrankung deutlich verlangsamen. Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz der heterozygoten FH (HeFH) bei 1:200 bis 1:300, während die

homozygote FH (HoFH) mit 1:160 000 bis 1:300 000 sehr selten ist. Es werden jedoch leider die wenigsten diagnostiziert.

## Pathophysiologie

Zu 95% ist die FH durch eine Genmutation des LDL-Rezeptors verursacht sowie zu 4–5% des Apolipoproteins B 100 (ApoB, bindet LDL an den LDL-Rezeptor), wodurch die Bindungsfähigkeit des LDL an den Rezeptor drastisch reduziert wird. 1% der FH wird durch die Mutation eines Enzyms, der Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9), verursacht, was in einem verstärkten Abbau des LDL-Rezeptors resultiert. Durch die Mutationen kommt es zu einer verminderten Aufnahme der LDL-Partikel in der Leber, folglich zu einem verminderten Abbau des LDL-Cholesterins und zu erhöhten Plasma-LDL-Konzentrationen.

Abzugrenzen von diesen klassischen autosomal-dominanten Erbgängen ist die sehr seltene autosomal-rezessive Hyper-

cholesterinämie, bei der eine homozygote Mutation am LDL-Rezeptor-Adapter-Protein vorliegt.

## Differenzialdiagnosen

Bei LDL-Werten >190mg/dl sollten auch andere *primäre* Hyperlipidämien wie die häufige polygenetische Hypercholesterinämie mit Gesamtcholesterinwerten zwischen 200 und 300mg/dl, die häufige familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie mit Cholesterinwerten bis ca. 350mg/dl und Triglyzeridwerten zwischen 200 und 400mg/dl, die Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinämie, die seltene Typ-III-Hyperlipoproteinämie mit Apolipoprotein-E-Mutation, die extrem seltene Sitosterolämie, der ebenfalls sehr seltene Morbus Wolman mit Manifestation bereits nach der Geburt sowie *sekundäre* Hyperlipidämien bei Diabetes mellitus Typ 2, Hypothyreose, Cholestase, Anorexia nervosa, nephrotischem Syndrom, multiple Myelom oder Kortisontherapie in Betracht gezogen werden.

## Klinik und Diagnostik

Laut ESC/EAS Guidelines 2016 wird die Diagnose der FH unter Anwendung des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Scores (Tab. 1) gestellt und berücksichtigt 5 Kriterien: Es werden Punkte vergeben für prämatüre (Männer <55 Jahren, Frauen <60 Jahren) koronare Herzerkrankung, zerebrale oder periphere Gefäßerkrankung, für das Vorliegen von Sehnenxanthomen (ausschließlich im Bereich von Strecksehnen, z.B. Patella-, Achilles-, Finger- und Unterarmstrecksehnen, Abb. 1) oder eines Arcus corneae (Abb. 2), für erhöhte LDL-Cholesterinwerte, für eine positive Familienanamnese oben genannter Parameter und für

eine etwaige Genotypisierung. Je nach Zahl der erreichten Punkte wird zwischen definitiver, wahrscheinlicher und möglicher familiärer Hypercholesterinämie unterschieden. Bei 65–75% der Patienten, die nach den klinischen Kriterien als „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ diagnostiziert werden, lässt sich derzeit eine Mutation nachweisen. Daraus ist zu schließen, dass es vermutlich weitere bisher noch nicht entdeckte Mutationen gibt.

Bei der Diagnosestellung ist aufgrund der hereditären Ätiologie der Erkrankung ein Familienscreening (LDL-Cholesterin) indiziert. Bei Kindern sollte dieses zwischen dem 2. und dem 10. Lebensjahr stattfinden: Ein LDL-Cholesterinlevel

>135mg/dl gilt als deutliches Anzeichen. Bei nachgewiesener Mutation wird auch eine molekulargenetische Analyse der Familienmitglieder (Kaskadenscreening) empfohlen.

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos und damit zur Bestimmung des angestrebten LDL-Zielwertes bei asymptomatischen FH-Patienten wird die Durchführung einer Carotis-Duplexsonografie, einer Ergometrie, eventuell einer Koronar-CT und auch einer Echokardiografie (Beurteilung des Verkalkungsgrades der Aortenklappen) empfohlen.

## Therapie

Nach FH-Diagnosestellung wird eine Lebensstilberatung bezüglich Rauchen, Ernährung und Bewegung empfohlen. Der LDL-Cholesterin-Zielwert liegt für alle erwachsenen Patienten mit heterozygoter FH bei <100mg/dl, jedoch bei <70mg/dl, wenn bereits eine manifeste Atherosklerose vorliegt. Sofort nach der Diagnose sollte die Therapie begonnen werden: zunächst mit hochpotenten Statinen (Atorvastatin 80mg, Rosuvastatin 40mg), gegebenenfalls in Kombination mit Ezetimib 10mg bzw. mit Gallensäurebindern (Colesevelam).

Sollte der Zielwert mit Statinen nicht erreicht werden oder besteht Statintoleranz, wird eine Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor, Evolocumab oder Alirocumab, empfohlen. Aktuelle Studien mit PCSK9-Hemmern zeigen nicht nur eine deutliche Senkung des LDL-C-Spiegels von ca. 40% bei FH-Patienten, sondern auch eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und der Mortalität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion der Lipoproteinapherese.

Um die Erstattung in der Primärprävention muss bei der jeweiligen Krankenkasse angesucht werden und sie ist eine Einzelfallentscheidung. Die Lipoproteinapherese ist bei der homozygoten FH und bei schwerer bzw. progredienter heterozygoter FH indiziert.

Weitere therapeutische Optionen bei HoFH, gegebenenfalls in Kombination mit der Apherese, sind ebenfalls PCSK9-Inhibitoren sowie Lomitapid, ein selektiver Inhibitor des mikrosomalen Triglyzerid-Transfer-Proteins (MTP), das intra-

| Familienanamnese                                                                                        | Punkte        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Verwandter ersten Grades mit vorzeitiger KHK                                                            | 1             |
| Verwandter ersten Grades mit bekanntem LDL-Cholesterin über der 95. Perzentile für Alter und Geschlecht |               |
| Verwandter ersten Grades mit Sehnenxanthom und/oder Arcus corneae                                       | 2             |
| Kinder <18 Jahren mit einem bekannten LDL-Cholesterin über der 95. Perzentile für Alter und Geschlecht  |               |
| Klinische Anamnese                                                                                      | Punkte        |
| Patient mit vorzeitiger KHK                                                                             | 2             |
| Patient mit vorzeitiger zerebraler oder peripherer Gefäßerkrankung                                      | 1             |
| Körperliche Untersuchung                                                                                | Punkte        |
| Sehnenxanthom                                                                                           | 6             |
| Arcus corneae in einem Alter <45 Jahren                                                                 | 4             |
| LDL-Cholesterin (mmol/l bzw. mg/dl)                                                                     | Punkte        |
| LDL-C $\geq 8,5$ ( $>325$ )                                                                             | 8             |
| LDL-C 6,5–8,4 (251–325)                                                                                 | 5             |
| LDL-C 5,0–6,4 (191–250)                                                                                 | 3             |
| LDL-C 4,0–4,9 (155–190)                                                                                 | 1             |
| DNA-Analyse                                                                                             | Punkte        |
| Funktionelle Mutation LDLR, APOB und/oder PCSK9                                                         | 8             |
| Stratifizierung                                                                                         | Punkte gesamt |
| Definitive familiäre Hypercholesterinämie                                                               | $\geq 9$      |
| Wahrscheinliche familiäre Hypercholesterinämie                                                          | 6–8           |
| Mögliche familiäre Hypercholesterinämie                                                                 | 3–5           |
| Unwahrscheinliche familiäre Hypercholesterinämie                                                        | <3            |

Tab. 1: Der Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Score



**Abb. 1:** Xanthome



**Abb. 2:** Arcus corneae

zellulär für den Transport und den Einbau von Lipidmolekülen in Plasmalipoproteine verantwortlich ist.

### **FH-Register**

2015 wurde das österreichische FH-Register initiiert: Das Pilotprojekt „Fass dir ein Herz“ der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft (AAS) hat in enger Kooperation mit fachverwandten Gesellschaften das Ziel, Personen mit FH anonym gemäß dem Datenschutzgesetz zu registrieren sowie ein Kaskaden-Screening durchzuführen, um Betroffene frühzeitig zu identifizieren, ihnen zu einer geeigneten Behandlung zu verhelfen und somit kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Neben der Früherkennung dient das Register der Erhebung von Prävalenzdaten in Österreich, analog zum Modell in den Niederlanden.

Kontakt: über AAS ([www.aas.at](http://www.aas.at)) oder über die Patientenorganisation FHchol Austria ([www.fhchol.at](http://www.fhchol.at)) ■

### **FAZIT**

*Die koronare Herzkrankheit ist immer noch die führende Todesursache weltweit. Es ist davon auszugehen, dass das Schicksal vieler Familien mit FH durch eine frühe Diagnose und Therapie positiv beeinflusst werden kann.*

Autorinnen:

OÄ Dr. **Gersina Rega-Kaun**  
Dr. **Alfa Wenkstetten-Holub**

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Gersina Rega-Kaun  
5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie,  
Rheumatologie und Akutgeriatrie mit Ambulanz  
Wilhelminenspital Wien  
E-Mail: [gersina.rega-kaun@wienkav.at](mailto:gersina.rega-kaun@wienkav.at)

■2001