

# **DIAGNOSE UND THERAPIE VON DYSLIPIDÄMIEN**

Prof. Dr. W.F. Riesen  
Institut für Klinische Chemie  
und Hämatologie  
Frohbergstrasse 3  
9001 St. Gallen

## **Atherosklerose und Dyslipidämien**

Atherosklerose ist eine Krankheit, die während Jahrzehnten inapparent verläuft bis zu einem fortgeschrittenen Stadium, wo die ersten klinischen Manifestationen auftreten. Dabei handelt es sich meistens um einen Herzinfarkt, eine instabile Angina pectoris oder den plötzlichen Herztod. Neue Ergebnisse der Pathologen haben gezeigt, dass derartige Akutgeschehen als Ursache eine Koronarthrombose haben, die gewöhnlich von der Ruptur einer dazugehörigen atheromatösen Plaque herrührt. Dabei wurde festgestellt, dass die Instabilität der Plaque mit ihrem Gehalt an Lipiden korrelierte.

In der Schweiz sterben jedes Jahr 27'000 Personen an einer kardiovaskulären Erkrankung, in fast der Hälfte der Fälle an koronarer Herzkrankheit. Wie in anderen industrialisierten Ländern ist dieses Leiden eine wichtige Ursache von Arbeitsunfähigkeit und verfrühtem Tod. In der Tat beträgt die koronare Mortalität bei Männern zwischen 25 und 64 Jahren 20 % der Gesamtmortalität.

Die frühzeitige Entdeckung beruht grundsätzlich auf der Bestimmung von Risikofaktoren, deren Wichtigkeit sowohl durch klinische Beobachtungen wie durch experimentelle und epidemiologische Studien hinreichend gezeigt worden ist. Diese Risikofaktoren-Analyse erlaubt es, die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung im Einzelfall abzuschätzen.

Heute ist es allgemein akzeptiert, dass Dyslipidämien, insbesondere die Hypercholesterinämie, einen der wichtigsten Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit darstellen. In der Procam-Studie, einer prospektiven epidemiologischen Studie, welche in Deutschland durchgeführt wird, wurde unter anderem die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit in einer Gruppe von 2815 Männern im Alter zwischen 40 und 65 Jahren ohne kardiale Vorgeschichte bestimmt. In einer Beobachtungsperiode von 4 Jahren wurden 73 koronare Zwischenfälle, wovon 21 tödliche, festgestellt. In der Gruppe ohne Risikofaktoren war die Infarktinzidenz mit 6 pro 1000 tief. Bei Vorhandensein eines Bluthochdrucks war das Risiko 14 aus 1000, was vergleichbar ist mit den bei Diabetes festgestellten Fällen. Bei einer Kombination von Diabetes und arteriellem Hochdruck wurden 48 Infarkte auf 1000 festgestellt. Bei Vorhandensein des Risikofaktors Hyperlipidämie steigerte sich die Inzidenz auf 96 pro 1000 und bei gleichzeitigem Vorhandensein von Dyslipidämie und hohem Blutdruck auf 114 pro 1000.

Eine ähnliche Assoziation zwischen Serumcholesterinwert und Risiko für kardiovaskuläre Krankheit und Koronartod wurde auch in anderen epidemiologischen Studien festgestellt, sowohl bei jungen Männern als auch bei Frauen und bei betagten Personen. Zusätzlich haben diese Studien gezeigt, dass die Kumulation von Risikofaktoren einen multiplikativen Effekt auf das koronare Risiko bewirkt.

### Lipoproteine und Apolipoproteine

Die Blutfette zirkulieren wegen ihrer Wasserunlöslichkeit im Plasma nicht in freiem Zustand, sondern an spezifische Proteine, genannt Apolipoproteine, gebunden. Es existiert eine grosse Anzahl von derartigen Lipid-Proteinkomplexen (Lipoproteinen), die auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften in vier verschiedene Klassen, Chylomikronen, Very Low Density Lipoproteine (VLDL), Low Density Lipoproteine (LDL) und High Density Lipoproteine (HDL) eingeteilt werden können (Tabelle 1).

**Tab. 1: Physikochemische Eigenschaften und Funktionen der menschlichen Plasma-Lipoproteine**

<i>Einteilung</i> Elektrophorese	Auftragezone	Prae- $\beta$	$\beta$	$\alpha$
Hydratisierte Dichte	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
<i>Zusammensetzung</i> g Protein (%)	0,5 - 2,0	12	25	50
Lipide (%) Hauptlipid	98 - 99,5 Triglyceride	88 Triglyceride	75 Cholesterin	50 Cholesterin = Phospholipide
<i>Entstehungsort</i>	Darm	Leber und Darm	Metabolisches Endprodukt der VLDL	Leber und Darm
<i>Funktion</i>	Transport exogener Triglyceride	Transport endogener Triglyceride	Transport von Cholesterin und Phospholipiden zu peripheren Zellen	Transport des Cholesterins von peripheren Zellen in die Leber

Diese Lipoproteinklassen sind keine einheitlichen Partikeln, sondern sie sind aus verschiedenen Proteinen und Lipiden aufgebaut.

Der funktionelle Teil der Lipoproteinmoleküle sind die Apolipoproteine. In der Tabelle 2 ist eine Übersicht über die verschiedenen Apolipoproteine, ihr Vorkommen in den einzelnen Lipoproteinklassen und ihre Funktion wiedergegeben.

**Tab. 2: Apolipoproteine**

Apolipoproteine	Vorkommen	Molekulargewicht x 10 <sup>3</sup>	Synthesort	Serumkonzentration (mg/dl)	Funktion
A-I	HDL, Chylo	28,3	Darm, Leber	100 - 150	Cofaktor der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase; Strukturprotein von HDL
A-II	HDL, VLDL	17	Darm, Leber	30 - 50	Strukturprotein von HDL
A-IV	Chylo	48	Darm	15	Unbekannt
B-100	LDL, VLDL	549	Leber	80 - 100	Intrazellulärer Aufbau oder transzellulärer Transport von VLDL; Rezeptorinteraktion (LDL) mit "Apoprotein B, E-Rezeptorzellen"
B-48	Chylo	265	Darm, Leber	?	Intrazellulärer Aufbau oder transzellulärer Transport von Chylomikronen und VLDL; Rezeptorinteraktion mit "Apoprotein B, E-Rezeptorzellen"
C-I	Chylo, VLDL, HDL	6,5	Leber	4 - 8	Unbekannt
C-II	dito	8,8	Leber	3 - 8	Cofaktor der Fettgewebslipoproteinlipase
C-III	dito	8,9	Leber	8 - 15	Remnant-Aufnahme in der Leber
D	HDL	20	?	10	Unbekannt; fragliche Rolle in LCAT-Reaktion und Cholesterinester-Stoffwechsel
E	Chylo, VLDL, HDL	34	Leber	3 - 5	Rezeptorinteraktion mit "Apo B, E-Rezeptorzellen" und mit hepatischem Apo E-Rezeptor: Inhibitor der Fettgewebslipase ?

## **Metabolismus der Lipoproteine**

Grundsätzlich kann man zwischen einem exogenen und einem endogenen Fettstoffwechselweg unterscheiden. Der exogene Stoffwechselweg entspricht dem Metabolismus der Chylomikronen. Nahrungsfett wird in der Darm-Mukosa in Chylomikronen verpackt und gelangt durch den Ductus thoracicus in das Plasma. Die Chylomikronen werden dort durch die Lipoproteinlipase (LPL), die auf den Kapillarendothelien des extra-hepatischen Gewebes lokalisiert ist, zu Chylomikronen-Remnants hydrolysiert. Dadurch verarmen sie an Triglyceriden, welche in Form von freien Fettsäuren den peripheren Körperzellen zur Speicherung oder für biosynthetische bzw. strukturelle Bedürfnisse zur Verfügung gestellt werden. Die cholesterinreicheren Chylomikronen-Remnants werden von den hepatischen Zellen vermutlich durch Interaktion des in den Chylomikronen vorhandenen Apolipoproteins E und dem Apo E-Rezeptor auf den Hepatozyten in die Leber aufgenommen. Mit Hilfe dieses Stoffwechselweges werden also das Nahrungscholesterin sowie die fettlöslichen Vitamine in die Leber transportiert. Das Nahrungscholesterin trägt somit nicht direkt zum Cholesteringehalt der übrigen Lipoproteine bei. Deshalb wird gewöhnlich postprandial nur ein Anstieg der Plasmatriglyceride, nicht aber des Plasmacholesterins beobachtet.

Beim endogenen Fettstoffwechselweg werden Cholesterin und Triglyceride in Form der VLDL-Partikeln von der Leber sezerniert. Die VLDL werden durch die Lipoproteinlipase hydrolysiert, wodurch sogenannte Intermediate Density Lipoproteine (IDL) entstehen. Diese IDL werden zum Teil über den Apo-E-Rezeptor in die Leber aufgenommen, zum Teil werden sie zu LDL abgebaut. Diese werden über den LDL-Rezeptor sowohl in Leber als auch periphere Gewebszellen aufgenommen. Die Umwandlung von IDL zu LDL wird vermutlich durch eine weitere Lipase, die hepatische Triglyceridlipase (HTGL) bewirkt. Etwa 75 % des LDL-Abbaus geschieht über die Rezeptor-vermittelte Aufnahme, der Rest wird über den sogenannten Scavenger-Weg vor allem in die Makrophagen aufgenommen. Die Aktivität des LDL-Rezeptors bestimmt die Rate des LDL-Katabolismus. Sie wird durch den freien Cholesterin-Gehalt der Zelle reguliert. Wenn viel freies Cholesterin vorhanden ist, werden Synthese und Expression der LDL-Rezeptoren vermindert, ist wenig freies Cholesterin in der Zelle vorhanden, wird die Aktivität der LDL-Rezeptoren erhöht.

Das intrazelluläre freie Cholesterin reguliert aber auch die Aktivität der Hydroxymethoxyglutaryl CoA Reductase (HMG-CoA-Reductase). Dieses Enzym stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Synthese von Cholesterin dar und ist daher entscheidend

für die Kontrolle seiner Synthese. Das freie Cholesterin reguliert ferner die Aktivität der Acylcholesterinacyltransferase (ACAT), welche freies Cholesterin in Cholesterinester umwandelt. Die verschiedenen Wirkungen des freien Cholesterins in der Zelle sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tab. 3: Wirkung des freien Cholesterins in der Zelle**

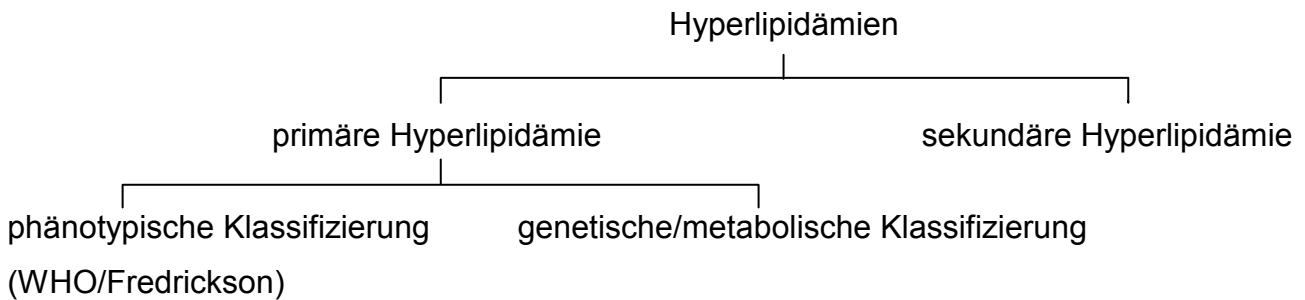
Konz. des freien intrazellulären Cholesterins	LDL-Rezeptor Synthese	Rezeptor-vermittelte LDL-Aufnahme	HMG-CoA-Reductase Aktivität	ACAT Aktivität
hoch	↓	↓	↓	↑
tief	↑	↑	↑	↓

Die Zelle reguliert also die Cholesterinaufnahme über das freie Cholesterin. Der Abbau über den LDL-Rezeptor ist daher saturierbar, während dies der alternative Weg (Scavenger-Weg) nicht ist. Es kann deshalb beim alternativen Weg zur Überschwemmung der Makrophagen und damit zur Bildung der für die Atherogenese wichtigen Schaumzellen kommen.

Im Gegensatz zu den atherogenen LDL, welche Cholesterin zu den Zellen transportieren, sind die High Density Lipoproteine (HDL) für den Wegtransport des Cholesterins aus den peripheren Geweben zurück in die Leber, wo der weitere Abbau vor sich geht, verantwortlich. HDL transportiert die Cholesterinester entweder direkt in die Leber oder bewirkt dies indirekt durch Transfer seiner Cholesterinester auf andere Lipoproteine. Dieser sogenannte "reverse cholesterol transport" wird als Grundlage für den anti-atherogenen Effekt der HDL angeschaut.

## Einteilung und Charakteristik der Hyperlipidämien

Hyperlipidämien können zunächst einmal in primäre und sekundäre Hyperlipidämien eingeteilt werden.



Bei der Mehrzahl der Patienten liegt eine primäre Hyperlipidämie vor, die nach der klassischen Einteilung in sechs phänotypische Formen nach Fredrickson unterteilt werden können. Sie ist in der Tabelle 4 dargestellt.

**Tab. 4: Phänotypische Klassifizierung der Hyperlipidämien**

Phänotyp	Chylo	VLDL	IDL	LDL	Chol	TG	Aspekt
I	++			↓	↑	↑↑	aufrahmend, Unterstand klar
IIa		normal		↑↑	↑↑	normal	klar
IIb		↑↑	normal oder ↑	↑↑	↑↑	↑↑	trüb
III	+	↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	trüb
IV		↑↑		normal oder ↓	↑	↑↑	trüb
V	++	↑↑		↓	↑(↑)	↑↑	aufrahmend, Unterstand trüb

Diese Einteilung basiert auf Vermehrung von VLDL (prae-β), LDL (β) oder der Chylomikronen oder Kombinationen dieser Parameter. Sie beschreibt also nur die verschiedenen Formen der Hyperlipoproteinämie. Sie trägt indessen weder der tatsächlichen metabolischen Krankheit noch dem Vererbungsmodus, noch dem klinischen Bild oder der Therapie-Konsequenzen genügend Rechnung. Deshalb wendet man sich zunehmend einer genetisch/metabolischen Klassifizierung der primären Hyperlipidämien zu. Der Versuch einer derartigen Einteilung, wie sie von der European Atherosclerosis Society vorgeschlagen worden ist, ist in der Tabelle 5 wiedergegeben. Dabei sind die Hyperlipidämien nach abnehmender Prävalenz geordnet.

**Tab. 5: Genetisch/metabolische Einteilung der primären Hyperlipidämien**

Hyperlipidämie	Phänotyp	Koronares Risiko	Pankreatitis Risiko
gewöhnliche (polygene) Hypercholesterinämie	IIa	+	
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie	IIa, IIb, IV	++	
Familiäre Hypercholesterinämie	IIa, IIb	++++	
Remnant Hyperlipidämie	III	+++	?
Familiäre Hypertriglyceridämie	IV, V	?	++
Chylomikronämie	I, V		+++

Die genetisch/metabolischen Gründe für die einzelnen Hyperlipidämie-Formen sind in der Tabelle 6 wiedergegeben.

**Tab. 6: Genetisch/metabolische Ursachen der primären Hyperlipidämien**

Hyperlipidämien	Ursache	Metabolische Erscheinungsform
gewöhnliche (polygene) Hypercholesterinämie	multiple genetische und Umwelteinflüsse	LDL-Überproduktion und verminderter LDL-Katabolismus
Familiäre kombinierte Hypercholesterinämie	unbekannt	Überproduktion von Apo B-100, VLDL und/oder LDL
Familiäre Hypercholesterinämie	verschiedene Mutationen, die zu einer beeinträchtigten Rezeptor-Funktion führen	beeinträchtigter LDL-Katabolismus, LDL-Überproduktion
Remnant Hyperlipidämie	Zusammenwirken von nicht funktionellen Apo E-Isoformen (E-2) und genetischer oder erworbener Störung des VLDL/LDL Metabolismus	beeinträchtigte Konversion von VLDL zu LDL, Überproduktion von IDL
Familiäre Hypertriglyceridämie	unbekannt	VLDL-Überproduktion und/oder verminderter VLDL-Katabolismus
Chylomikronämie-Syndrom	Lipoprotein Lipase- oder Apo C-II-Defizienz	beeinträchtigter Chylomikronen-Abbau

## Diagnose von Hyperlipidämien

Ein eindeutiger Risikoschwellenwert für Cholesterin (TC) (oder für Triglyceride), bei dessen Überschreiten therapeutische Massnahmen klar angezeigt wären, lässt sich nicht definieren. Vielmehr nimmt das Risiko mit zunehmender Cholesterinkonzentration zu, ab Werten von 5,0 mmol/l zunächst mässig, ab 6,5 mmol/l stärker. Basierend auf diesen Daten wurden Interventionsgrenzen für Cholesterin von verschiedenen nationalen und internationalen Gremien festgelegt (s. Tabelle 7). Die alleinige Bestimmung des Gesamtcholesterins genügt allerdings wegen der unterschiedlichen Atherogenität der einzelnen Lipoproteinklassen zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos nicht. Vielmehr müssen die HDL, die als Schutzfaktor gegen die koronare Herzkrankheit gelten, mitbestimmt werden, da eine Cholesterinerhöhung aufgrund des HDL-Cholesterins kein Risiko darstellt. Das Verhältnis Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin bzw. LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin ist also wesentlich aussagekräftiger als die Gesamtcholesterinkonzentration, wobei Verhältniswerte des Cholesterin/HDL Quotienten unter 5 als mit kleinem Risiko behaftet, solche über 6,5 als therapiebedürftig angesehen werden. Für die Triglyceride, die nach neuesten Erkenntnissen ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit betrachtet werden, gelten Werte unter 2,0 mmol/l als ideal, solche zwischen 2,0 und 5,6 mmol/l als erhöht und solche über 5,6 mmol/l als stark erhöht und, falls  $> 20$  mmol/l, als zusätzlich mit einem Risiko für Pankreatitis behaftet. Ein Schema für die Abklärung von Dyslipidämien ist in der Tabelle 8 wiedergegeben.

Cholesterinwerte zwischen 5,0 und 6,5 mmol/l sind meist "diätinduziert", solche über 6,5 mmol/l grossenteils genetisch verursacht, wobei verschiedene genetische Einflüsse (Apolipoprotein E-Phänotypen, LDL-Rezeptordefekte, Apolipoprotein B-Mutanten, Lipoprotein(a) u.a.) in Frage kommen. Aus der PROCAM-Studie geht hervor, dass die Prävalenz der vor allem durch Diät induzierten Hypercholesterinämien ungefähr 40 % beträgt, die der genetisch induzierten ca. 20 %. Eine ähnlich hohe Prävalenz von Hyperlipoproteinämien wird auch in der Schweiz beobachtet. Angesichts dieser grossen Zahl von potentiell behandlungsbedürftigen Patienten ist eine Auswahl derjenigen, die tatsächlich von einer Behandlung profitieren, besonders wichtig. Die PROCAM-Studie wie auch andere epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass vor allem Patienten mit erhöhtem Anteil atherogener Lipoproteine (Verhältnis LDL-/HDL-Cholesterin  $> 5$ ) und erhöhten Triglyceriden ( $> 2,0$  mmol/l) gefährdet sind. Diese machen aber nur ca. 5 % der Patienten aus. Eine Sonderstellung nehmen Patienten mit bereits vorhandener koronarer Herzkrankheit ein. Bei diesen sollte ein Cholesterinwert unter 5,0 mmol/l angestrebt werden.

Vor einer allfälligen Behandlung sollte also zunächst eine genaue labormässige Erfassung des Risikos stattfinden. Diese besteht aus der Messung des Gesamtcholesterins, des HDL-Cholesterins und der Triglyceride und eventuell eines weiteren atherogenen Lipoproteins, nämlich Lipoprotein(a), Lp(a). Lp(a) besteht aus einem Molekül LDL und einem weiteren Protein, Apo(a), welches grosse strukturelle Homologie zu Plasminogen, dem Zymogen von Plasmin, besitzt. Apo(a) kann allerdings nicht wie Plasminogen zur aktiven Stufe hydrolysiert werden. Es ist somit atherogen und potentiell auch thrombogen. In der Tat weisen Koronarker höhere Lp(a)-Werte auf als Patienten ohne koronare Herzkrankheit. Lp(a) lässt sich zwar therapeutisch kaum beeinflussen. Es kann aber zur Beurteilung der Notwendigkeit einer medikamentösen LDL-Senkung nützlich sein.

**Tab. 7: Primär-Prävention**

**Indikation zur medikamentösen Lipidtherapie<sup>(1)</sup>**

Frauen Prämenopause	Männer, Frauen Postmenopause	Lipid-Kriterien		
Risikofaktoren*	Risikofaktoren*	TC (mmol/l)	TC/HDL-C	LDL-C (mmol/l)
0 oder 1*	0*	> 8,0	> 6,5	> 5,0
≥ 2*	≥ 1*	> 6,5	> 5,0	> 4,0

2 von 3 Lipid-Kriterien sollten in der Regel beim Vorliegen entsprechender Risikofaktoren für eine Indikationsstellung erfüllt sein.  
 Mindestens 2-3 Lipidbestimmungen sind für einen Therapieentscheid und zur Festlegung der Ausgangssituation notwendig.  
 \*Risikofaktoren: Familiäre Belastung mit KHK (d.h. KHK bei erstgradig verwandten Frauen < 65 Jahren oder Männern < 55 Jahren), Alter (vor allem Männer > 50 Jahre und Frauen > 60 Jahre), Rauchen, Hypertonie, Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), Hypertriglyceridämie (> 2,0 mmol/l), Bewegungsmangel (Diabetes mellitus siehe Sekundär-Prävention).

<sup>(1)</sup> Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie, 1999

**Tab. 8: Sekundär-Prävention oder Diabetes mellitus\***  
**Indikation zur medikamentösen Lipidtherapie<sup>(1)</sup>**

Patienten mit	Lipid-Kriterien		
	TC (mmol/l)	TC/HDL-C	LDL-C (mmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koronarer Herzkrankheit (KHK)</li> <li>• Manifester Atherosklerose</li> <li>• Diabetes mellitus*</li> </ul>	> 5,0	> 5,0	> 3,0
<p>2 von 3 Lipid-Kriterien sollten in der Regel beim Vorliegen entsprechender Risikofaktoren für eine Indikationsstellung erfüllt sein.            Mindestens 2-3 Lipidbestimmungen sind für einen Therapieentscheid und zur Festlegung der Ausgangssituation notwendig.            *Primär- und Sekundärprävention</p>			

<sup>(1)</sup> Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie, 1999

## Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

Bei der Behandlung einer Hyperlipidämie sollten als erstes stets diätetische Massnahmen eingeleitet werden. Nach rund 3 Wochen kann mit der Ernährungsbehandlung eine Lipidsenkung im Blut erreicht werden. In der Praxis wird aber häufig mehr Zeit benötigt, bis der Patient die Diät korrekt einhalten kann. Die zu erwartenden Lipidsenkungen betragen für Cholesterin gewöhnlich 5 - 10 %. Die Beeinflussbarkeit der Triglyceride durch diätetische Massnahmen ist wesentlich grösser. Bei der Diätbehandlung sollte in erster Linie eine Gewichtskorrektur durch ein hypokalorisches Regime sowie eine geringe Zufuhr von Nahrungscholesterin und gesättigten Fettsäuren angewandt werden. In Tabelle 9 ist eine Übersicht über die Diättherapie wiedergegeben.

**Tab. 9: Diättherapie (Übersicht)**

Typ	Cholesterinzufuhr / Tag	Fettzufuhr / Tag	Komplexe Kohlenhydrate / Tag	Protein	Modifiziertes Fett*
I		20 - 25 g	erhöht		
IIa	< 180 mg				ja
IIb	< 180 mg		3,5 - 4,0 g/kg Körpergewicht	erhöht	ja
III	< 180 mg	1,5 - 2,0 g/kg Körpergewicht	3,5 - 4,0 g/kg Körpergewicht	erhöht	ja
IV	< 300 mg		3,5 - 4,0 g/kg Körpergewicht		
V	< 300 mg	1,0 g/kg Körpergewicht	4,0 - 5,0 g/kg Körpergewicht	erhöht	

\*modifiziertes Fett = Zunahme im Verhältnis ungesättigt zu gesättigt

Wird bei der diätetischen Behandlung nach spätestens 6 Monaten immer noch ein höherer Cholesterinwert < 6,5 mmol/l festgestellt, sollte unter Berücksichtigung der allgemeinen Risikosituation eine medikamentöse Behandlung ins Auge gefasst werden.

Die Wahl des Medikaments richtet sich nach dem Hyperlipoproteinämie-Typ, der Wirksamkeit, der Verträglichkeit, den Nebenwirkungen sowie nach der Sicherheit bei langdauerndem Gebrauch. Die Kontrolle über das Ansprechen auf die Behandlung erfolgt während der ersten Monate in ungefähr monatlichen Abständen, später kann der Abstand zwischen den einzelnen Kontrollen bei adäquatem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung ausgedehnt werden.

Während der letzten 2 oder 3 Jahrzehnte sind mehr als 200 Substanzen beschrieben worden, welche eine lipidsenkende Wirkung haben. In Anbetracht der langen Behandlungsdauer sollten nur Medikamente mit wenig unerwünschten Nebeneffekten in Betracht gezogen werden. Jedenfalls sollte ein akzeptables Verhältnis zwischen der Verminderung des kardiovaskulären Risikos und der behandlungsinhärenten Komplikationen ermittelt werden. Die meisten heute verfügbaren Medikamente reduzieren die Konzentration des Gesamt-Cholesterins um 10 - 30 %. Daher bleiben die Werte oft über den erwünschten Grenzen. Dies soll jedoch nicht als Therapieversagen angesehen und die Therapie deswegen nicht eingestellt werden. Wenn allerdings nach 3 Blutkontrollen und guter Compliance keine Behandlungswirkung festgestellt werden kann, ist ein Medikamentenwechsel angezeigt.

Die Kombination verschiedener lipidsenkender Substanzen erhöht gewöhnlich den Effekt, wodurch die erhöhte Dosierung einer einzelnen Wirksubstanz vermieden werden kann. Es wird somit eine bessere Wirkung und auch eine bessere Verträglichkeit erzielt. Dabei ist allerdings zu beachten, dass Substanzen mit verschiedenem Wirkmechanismus kombiniert werden sollten, damit eine additive Wirkung erreicht wird. Diese Erfordernisse sind nicht immer vorhanden, weshalb eine praktische Erprobung von Fall zu Fall ratsam ist. Sehr gut bewährt hat sich insbesondere die Kombination von HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren mit Ionenaustauscherharzen (vgl. Tabelle 10).

**Tab. 10: Kombinationstherapien**

<b>Medikamentenkombination</b>	<b>Prozentuale Reduktion von LDL-Cholesterin</b>
Ionenaustauschharze + HMG-CoA-Reductasehemmer	50 - 60 %
HMG-CoA-Reductasehemmer + Nicotinsäure bzw. N.-Derivate	45 - 55 %
Ionenaustauschharze + Nicotinsäure bzw. N.-Derivate	40 - 55 %
Ionenaustauschharze + Fibrate	30 - 45 %

Besondere Situationen stellen die familiären Hypercholesterinämien sowie die Dysbeta-lipoproteinämien dar, welche ein hohes atherogenes Risiko beinhalten, so dass meistens eine medikamentöse Behandlung unvermeidlich ist. Der Nutzen einer medikamentösen Behandlung der isolierten Hypo-HDL-Cholesterinämie konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Vor Beginn einer Therapie, sei sie diätetisch oder medikamentös, sollten sekundäre Hyperlipidämien, besonders sekundäre Hypertriglyceridämien, gesucht werden.

Eine Übersicht über die Wirkung und die häufigsten Nebenwirkungen der lipidsenkenden Medikamente ist in der Tabelle 11 wiedergegeben.

**Tab. 11: Wirkung und Nebenwirkungen der lipidsenkenden Medikamente**

	Wirkung auf Lipide			Unerwünschte Wirkungen/Bemerkungen
	Cholesterin	Triglyceride	HDL-Chol.	
Ionenaustauscher	↓ 10 - 30 %	↑ 0 - 20 %	↑ 0 - 10 %	Häufig Magen-Darm-Störungen: Nausea, Flatulenz, Obstipation. Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphate möglich; Verminderung fettlöslicher Vitamine, wenn eine hochdosierte Behandlung über lange Zeit erfolgt. Durch medikamentöse Interaktion kommt es zur verminderten Resorption anderer Medikamente.
Fibrate	↓ 10 - 20 %	↓ 25 - 60 %	↑ 0 - 30 %	Selten milde Magen-Darm-Störungen: Nausea, Diarrhoe; Myalgien, Impotenz und Erhöhung des Gallensteinrisikos. Erhöhung der Transaminasen bzw. CK, Verminderung der alkalischen Phosphatase möglich. Medikamentöse Interaktion: Wirkungsverstärkung der Antikoagulantien vom Cumarin-Typ. Bei Niereninsuffizienz: Reduktion der Dosis.
Nikotinsäure-Derivate	↓ 15 - 25 %	↓ 20 - 35 %	↑ 15 - 20 %	Flush zu Beginn der Behandlung, Pruritus, Schmerzen im Epigastrium, Erbrechen, Diarrhoe. Erhöhung der Transaminasen und der Harnsäure möglich. Verminderung der Glucosetoleranz.
Probucol	↓ 10 - 15 %	0	↓ 0 - 30 %	Selten milde Magen-Darm-Störungen: Nausea, Flatulenz, Diarrhö, Myositis. Mässige Eosinophilie möglich. QT-Verlängerung im EKG. Sehr lange biologische Halbwertszeit.
HMG-CoA-Reductasehemmer	↓ 25 - 50 %	↓ 10 - 30 %	↑ 0 - 15 %	Sehr selten Magen-Darm-Störungen: Nausea, Unwohlsein im Abdomen. Erhöhung der Transaminasen bzw. CK möglich. Über medikamentöse Interaktionen ist zur Zeit noch zu wenig bekannt. Die Kombination mit Fibraten oder Nikotinsäure ist zu vermeiden (Rhabdomyolyse-Risiko).

## **Medikamentöse Behandlung verschiedener Hyperlipoproteinämie-Formen**

### Hypercholesterinämie

Ausgesprochene Cholesterinsenker sind die Ionenaustauscharze und die HMG-CoA-Reductasehemmer. Die Hauptwirkung der Ionenaustauscher besteht in der Bindung von Gallensäuren im Darm. Somit wird der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren im Stuhl erhöht. Der biliäre Gallensäurenpool ist demzufolge vermindert, was eine vermehrte hepatische Synthese von Gallensäuren aus dem Cholesterin stimuliert. Daraus resultieren zwei kompensatorische Veränderungen: Eine vermehrte Cholesterinbiosynthese und eine Zunahme der spezifischen High-Affinity-LDL-Rezeptoren auf den Leberzellmembranen. Dadurch wird der rezeptorvermittelte Katabolismus der LDL verstärkt, was zur Erniedrigung der LDL und der Gesamtplasma-Cholesterinkonzentration führt. Diese Reduktion liegt in der Größenordnung zwischen 10 und 30 %, wobei für europäische Verhältnisse, vermutlich aus Adhärenz-Gründen, eher die kleinere Reduktion zutrifft. Der Vorteil der Ionenaustauscharze besteht in der Tatsache, dass sie nicht resorbiert werden und auch in der Langzeitanwendung keine toxischen Nebenwirkungen erzeugen. Allerdings kann die Resorption verschiedener Medikamente durch Ionenaustauscher behindert werden (Digitalis, Antikoagulantien etc.).

Die HMG-CoA-Reductasehemmer wirken cholesterinsenkend, indem sie in der Zelle die Cholesterinbiosynthese erniedrigen. Dies führt zur kompensatorischen Zunahme der Anzahl und Aktivität der LDL-Rezeptoren, wodurch wiederum der LDL-Katabolismus beschleunigt und die LDL- und Gesamt-Cholesterinkonzentration erniedrigt wird. Die HMG-CoA-Reductasehemmer bewirken Cholesterinsenkungen von 25 - 35 %, wobei Nebenwirkungen sehr selten sind. Gleichzeitig erfolgt eine Erniedrigung der Triglyceridwerte, die aber nicht so ausgeprägt wie die Cholesterinreduktion ist. Die HMG-CoA-Reductasehemmer können somit auch bei Hypercholesterinämien mit erhöhten Triglyceriden gegeben werden.

Die Ionenaustauscharze sind hier ungeeignet, da sie gewöhnlich eine leichte Erhöhung der Triglyceride bewirken und bei bereits bestehender Hypertriglyceridämie zu starken Erhöhungen der Triglyceridwerte führen können.

Bei der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie und bei sehr schweren heterozygoten Fällen, die auf die medikamentöse Therapie schlecht ansprechen, besteht die interessante Möglichkeit, die LDL (und VLDL) spezifisch durch extracorporale Elimination (LDL-Apherese) aus dem Blutkreislauf zu entfernen. Bei der homozygoten familiären

Hypercholesterinämie (Frequenz ca. 1:1'000'000) sind diese Verfahren Therapie der Wahl, da die HMG-CoA-Reductasehemmer infolge kompletter Absenz des LDL-Rezeptors unwirksam sind.

Alternative Medikamente zur Cholesterinsenkung sind die Fibrate sowie die Nikotinsäure und deren Derivate. Der Mechanismus der Lipidsenkung der Fibrate besteht in einer Stimulation des enzymatischen Systems der Lipoproteinlipase. Diese fördert eine Beschleunigung des Katabolismus der triglyceridreichen Lipoproteine. Durch den erhöhten Katabolismus der VLDL kann eine Zunahme der durch diesen Prozess entstehenden LDL zustandekommen. Während der Lipolyse findet eine Übertragung von Bestandteilen der VLDL und der Chylomikronen auf die HDL statt, welche somit ihre Masse vermehren, was ein erwünschter Effekt ist, da den HDL eine antiatherogene Wirkung zugeschrieben wird. Daneben bewirken die Fibrate aber auch eine Hemmung der HMG-CoA-Reductase, was zu einer erhöhten Clearance der LDL durch eine Zunahme des LDL-Rezeptor-vermittelten Katabolismus führt. Die Fibrate sind aber in erster Linie Triglyceridsenker und bewirken eine günstige Verschiebung des Verhältnisses LDL zu HDL.

Bei der Nikotinsäure und deren Derivate besteht der primäre Effekt in der Verminderung der hepatischen VLDL-Synthese und infolgedessen der LDL-Produktion. Die genauen zellulären Mechanismen, die dieser Wirkung zugrunde liegen, sind noch unbekannt, jedoch steht fest, dass eine verminderte Verfügbarkeit der Triglyceride für den Einbau in die VLDL und eine verminderte hepatische Synthese von Apolipoprotein B, einer wesentlichen Proteinkomponente von VLDL und LDL, durch diese Medikamente hervorgerufen wird. Die Einschränkung in der Verwendung der Nikotinsäure und ihrer Derivate liegt vorwiegend in den doch vergleichsweise erheblichen Nebenwirkungen.

### Familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Bei der Behandlung der familiären, kombinierten Hyperlipidämie sind neben den HMG-CoA-Reductasehemmer die Fibrate oder die Nikotinsäure oder deren Derivate die Medikamente der ersten Wahl. Die Fibrate senken zudem den Fibrinogenspiegel und haben einen günstigen Einfluss auf die Glucosewerte und die Glucosetoleranz. Es ist allerdings zu beachten, dass der durch die Fibrate beschleunigte Abbau der VLDL öfters zu einem relativen Anstieg der LDL führt, da der LDL-Katabolismus nicht im gleichen Masse beschleunigt wird. In derartigen Fällen empfiehlt sich eine Kombinationstherapie mit einem Anionenaustauschharz oder einem Nikotinsäurederivat.

### Hypertriglyceridämie

Bei Triglyceridwerten über 5,6 mmol/l trotz Diät- und Alkoholabstinenz ist eine medikamentöse Behandlung, insbesondere im Hinblick auf das Pankreatitis-Risiko sowie angesichts der meist sehr tiefen HDL-Werte angezeigt. Im Gegensatz zur Hypercholesterinämie sind hier die Medikamente der ersten Wahl die Fibrate oder die Nikotinsäure und ihre Derivate. Auch hier gelten die bereits im Kapitel familiäre kombinierte Hyperlipidämie gemachten Bemerkungen.

### Chylomikronämie

Die sehr seltenen Fälle von familiärer Chylomikronämie können durch einen Mangel an Lipoproteinlipase oder deren Co-Faktor Apolipoprotein C-II bedingt sein. Häufiger ist das Chylomikronämie-Syndrom unbekannter Pathogenese. Dabei ist die Behandlung meist diätetischer Art. Sie besteht in einer sehr niedrigen Fettzufuhr, die die Triglyceridwerte möglichst unter 5,6 mmol/l halten sollte. In Erwachsenen mit niedriger Fetttoleranz gibt diese Diät gelegentlich Anlass zu einer Karbohydrat-induzierten Hypertriglyceridämie. Falls dies eintritt, kann mit einer behutsamen Therapie mit Nikotinsäure oder Fibraten eine weitere Triglyceridsenkung versucht werden.