

Die familiäre Hypercholesterolämie und die Lipoprotein(a)-Erhöhung verdienen mehr Aufmerksamkeit in Sachsen

U. Julius¹, J. Schulze²

Abstrakt

Kardiovaskuläre Erkrankungen werden durch verschiedene Faktoren wie ungünstige soziale Situation, ungünstige individuelle Verhaltensweisen und biomedizinische Risikofaktoren wesentlich induziert. Dabei spielen auch genetisch bedingte Erkrankungen wie eine familiäre Hypercholesterolämie und eine Erhöhung von Lipoprotein(a) eine Rolle, insbesondere beim Auftreten von arteriosklerotischen Veränderungen im jüngeren Lebensalter. In der modernen Lipidologie hat sich die Erkenntnis der lebenslangen Cholesterol-Belastung als gravierend herauskristallisiert. Dieser Fakt konnte durch Befunde bei Personen, die lipidsenkende Genmutationen haben, eindrucksvoll belegt werden. Sachsen gehört zu den Bundesländern mit der höchsten Sterblichkeit an Myokardinfarkten. Dieser Beitrag stellt einen Aufruf an die sächsischen Ärzte dar, durch Messungen von LDL-Cholesterol und von Lipoprotein(a) bei betroffenen Patienten und insbesondere deren Angehörigen einen aktiven Beitrag zur Verbesserung der Prognose dieser Personengruppen zu leisten.

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) sind weltweit verbreitet und stellen die Ursache für 17,3 Millionen Todesfälle jährlich dar, das sind 47.000 täglich.

¹ Lipidologie und Lipoproteinapherese-Zentrum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

² Sächsische Landesärztekammer, Dresden

In Deutschland hat sich die Situation seit 1990 wesentlich verbessert: Im Jahre 1990 verstarben 324,8 Einwohner pro 100.000 an den häufigsten Herzerkrankungen, die Mortalitätsrate wurde bis 2013 um 17,2 % auf 268,9 gesenkt [1]. Wahrscheinlich ist das, abgesehen vom Rückgang der Anzahl von Rauchern, das Ergebnis einer besseren medizinischen Versorgung. Jedoch sind große regionale Unterschiede auffällig, sowohl bei Männern als auch bei Frauen.

Situation in Sachsen

So wurde im Herzbericht 2015 festgestellt, dass in Sachsen die Mortalität an akuten Myokardinfarkten über dem Bundesdurchschnitt liegt (Über- oder Unterschreitung der Sterbeziffer an akutem Myokardinfarkt (ICD I21) nach Bundesländern (Wohnort) gemessen am Bundesdurchschnittswert – 2013: **Sachsen + 21,9**) [1]. Das Land Sachsen-Anhalt nimmt im Bundesländervergleich eine Spitzenposition in der Herzinfarktsterblichkeit ein. Offenbar ist das kein Zufall. Sachsen-Anhalt ist hinsichtlich der sozialen Faktoren in einer besonders ungünstigen Lage [2].

Aus der Altersgruppe der über 65-Jährigen kommt der größte Teil der Herzpatienten in Deutschland [1]. Erkennbar ist eine sehr unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Gruppe der Älteren in Deutschland – mit

einem Schwerpunkt in der Mitte Deutschlands. Dies erklärt wesentlich die erhöhte Zahl an Herzerkrankungen wie etwa Herzinfarkten, die in den Bundesländern Thüringen, Sachsen-Anhalt und Sachsen verzeichnet werden. Beim akuten Herzinfarkt und bei ischämischen Herzkrankheiten haben Männer eine schlechtere Prognose als Frauen.

Studienergebnisse aus den letzten Jahrzehnten haben das Konzept der Risikofaktoren (RF) herausgearbeitet – das sind Faktoren, die die Entstehung der KVE befördern. Diese werden eingeteilt in nicht-modifizierbare (Alter, männliches Geschlecht, genetischer Hintergrund) und modifizierbare (siehe Abb. 1).

Ein klinisch-präventiver Ansatz zur Senkung der Mortalität der ischämischen Herzkrankheit in Sachsen beinhaltet eine verbesserte Aufdeckung von unentdeckten Hypertoniern, Diabetikern und Patienten mit Dyslipidämien und die konsequente Diagnostik und Behandlung dieser neu entdeckten Patienten [1].

Epidemiologie der Hypercholesterolämie (HCH) und der Erhöhung von Lipoprotein(a) (Lp(a)) in Sachsen

Es ist international anerkannt, dass Fettstoffwechselstörungen eine wesentliche Rolle im Rahmen der Entstehung von Herzinfarkten spielen. Dabei sind zwei Lipid-Konzentrationen

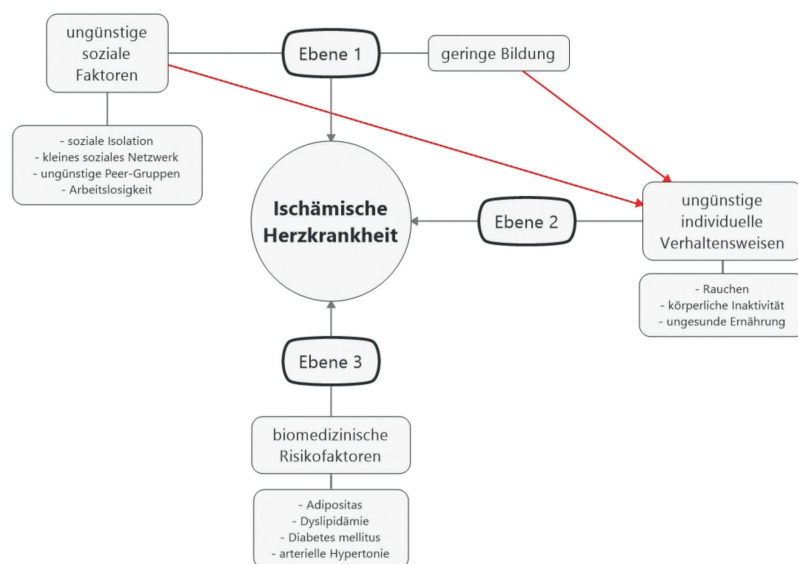


Abb. 1: Mehrebenen-Modell zu den Risikofaktoren der ischämischen Herzkrankheit (modifiziert nach [1])

nen besonders atherogen: LDL-Cholesterol (LDL-C) und Lipoprotein(a) (Lp(a)).

Eine epidemiologisch repräsentative Studie hat in Deutschland ein Gesamt-Cholesterol (TC) von größer als 5,0 mmol/l bei 60,5 % der Frauen und bei 56,6 % der Männer im Alter von 18 bis 79 Jahren festgestellt (die Daten wurden 2008 bis 2011 erhoben) [3]. Bei 37,5 % aller Individuen war dieser Fakt den Betroffenen völlig unbekannt. Dabei ist bemerkenswert, dass 20,3 % der Frauen und 17,9 % der Männer ein TC von größer 6,2 mmol/l aufwiesen, was auf einen genetischen Einfluss (also auf eine familiäre Form der Hypercholesterolämie (HCH)) hinweist. Natürlich geht in den TC-Wert auch das HDL-Cholesterol (HDL-C) ein, das aber nur einen kleinen Teil dieser Konzentration ausmacht.

Für die homozygote familiäre Hypercholesterolämie (hoFH) wird in der Literatur eine Häufigkeit von 1:1 Million Einwohner angegeben. Aktuell sind in Sachsen drei Patienten mit dieser Erkrankung bekannt. Für die heterozygote familiäre Hypercholesterolämie (heFH) wird eine Häufigkeit von 1:500 Einwohner angegeben. Wahrscheinlich ist die Frequenz aber häufiger, also etwa 1:300. Das bedeutet, dass in Sachsen ca. 13.000 Personen von einer FH betroffen sind (Einwohnerzahl von Sachsen: etwa 4 Millionen).

Europaweit ist die familiäre HCH unterdiagnostiziert und unterbehandelt [4].

Aktuelle epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz der Fettstoffwechselstörungen liegen für Sachsen nicht vor. Dies gilt insbesondere für das besonders atherogene Lp(a). Allerdings ist bekannt, wie viele Patienten in Sachsen mit Lipoproteinapherese behandelt werden (Tab. 1). Dabei ist diese extrakorporale Therapie die letzte Zuflucht bei Patienten, die mit der üblichen medikamentösen Therapie nicht optimal eingestellt werden konnten und bei denen mehrfache KVE aufgetreten sind.

Leider sind die von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) im Qualitätsbericht für 2013 aufgeführ-

Tabelle 1: Anzahl der Patienten, die in Sachsen in den Jahren 2013 und 2014 mit Lipoproteinapherese behandelt wurden. a = [5] b = [6] c = [7]

| Jahr | hoFH | Schwere HCH | Isolierte Erhöhung von Lp(a) |
|------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 2013 | 71 ^a (2 ^b) | 1 ^a (93 ^b) | 32 ^a (82 ^b) |
| 2014 | 2 ^c | 129 ^c | 47 ^c |

ten Patientenzahlen für die Diagnosen hoFH, schwere HCH, und isolierte Lp(a)-Erhöhung nicht korrekt (siehe Tab. 1) [5]. Im Rahmen einer Promotion wurden die exakten Zahlen durch Besuch in den einzelnen Apherese-Zentren zuverlässig ermittelt (Angaben sind in Klammern aufgeführt) [6]. Dabei wurden nur zwei Patienten mit hoFH festgestellt, dies stimmt mit den offiziellen Zahlen für 2014 überein. Die KBV-Daten für 2013 sind noch aus zwei anderen Gründen nicht richtig: 1. Da die Patienten, die am Universitätsklinikum Dresden mit Lipoproteinapherese behandelt wurden, nicht über die

Apherese-Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen beantragt werden mussten, sind die 89 dort behandelten Patienten gar nicht erfasst. Ab 2014 wurden diese Patienten zunehmend über die Apherese-Kommission registriert. 2. Der GBA hat in seinem Beschluss von 2008 [8] nicht eindeutig definiert, welcher LDL-C-Wert bei der isolierten Lp(a)-Erhöhung anzusetzen ist. In unserer Auswertung wurde ein Grenzwert für LDL-C von 3,4 mmol/l angesetzt (bei dessen Unterschreitung wir also eine isolierte Lp(a)-Erhöhung definiert haben). Es gibt aber Patienten, die sowohl eine

Erhöhung von Lp(a) und von LDL-C haben, und die in den KV-Daten offenbar nicht korrekt zugeordnet wurden.

Atherogenes Risiko bei Personen mit hohem LDL-C und / oder Lp(a)-Spiegeln

Es besteht keinerlei Zweifel daran, dass Personen aus einer Familie mit einer familiären HCH ein eindeutig erhöhtes Risiko haben, an CVE frühzeitig zu erkranken [4]. Dies liegt an der Cholesterollast, die bereits im Kindesalter beginnt. In einer Serie von Meta-Analysen, die den Effekt einer Langzeit-Exposition für niedrigere LDL-C-Konzentrationen, die durch neun Polymorphismen in sechs verschiedenen Genen hervorgerufen wurden, wurde der Einfluss dieser niedrigen LDL-C-Spiegel auf die koronare Herzkrankung untersucht [9]. Eine Absenkung von LDL-C um 1 mmol/l auf genetischer Basis war mit einer 54,5 % (95 % Konfidenzintervall 48,8 % – 59,5 %) Reduktion des koronaren Risikos verknüpft. Das entspricht einer größeren Risiko-Reduktion als der, die mit einer Statin-Therapie, beginnend später im Leben, erreichbar ist. Letztere wurde in multiplen Studien mit 22 % pro 1 mmol/l LDL-C-Absenkung ermittelt [10].

Zwischen 5 und 10 % aller Koronarkranken unter 55 Jahren sind von der heterozygoten familiären HCH betroffen. Das LDL-C ist mit etwa 5.2 bis 9.1 mmol/l etwa doppelt so hoch wie bei Gesunden. Bei heterozygoten Männern beträgt das kumulative Risiko für eine manifeste koronare Herzkrankheit 90 % bis zum 60. Lebensjahr, bei Frauen 40 %. Dies entspricht einem etwa fünffach erhöhten Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung. Wie bei anderen Erkrankungen mit dominantem Vererbungsmodus ist die Hälfte der Verwandten ersten Grades ebenfalls betroffen.

Die lebenslange Belastung gilt auch für stark erhöhte Lp(a)-Spiegel, die ebenfalls genetisch determiniert sind. Unter den Apherese-Patienten gibt es solche, die bereits im Alter von 28 Jahren an einem schweren Myokardinfarkt erkrankt waren [11]. Ein inte-

ressanter Befund in diesem Zusammenhang ist, dass bei Vorliegen eines Null-Allels im Apolipoprotein(a)-Gen die Lp(a)-Spiegel vermindert waren und das koronare Risiko ebenfalls [12].

Ursachen und klinisches Bild der familiären HCH

Ursächlich kommen Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen (> 1700 bekannt), im Apolipoprotein B-Gen und im PCSK9-Gen in Betracht [13]. Bei Betroffenen ist der LDL-C-Spiegel massiv erhöht (> 4,9 mmol/l), es treten Xanthelasmata, ein Arcus corneae sowie (insbesondere bei massiven LDL-C-Erhöhungen) Sehnenxanthome an den Achilles-Sehnen und den Finger-Streck-Sehnen auf. Frühe KVE sind charakteristisch für eine genetisch determinierte HCH. Es kann sich eine Aortenklappenstenose entwickeln. Hinweisend für die familiäre Form sind auch Herzinfarkte bei Verwandten 1. oder 2. Grades vor dem 60. Lebensjahr.

Eine genetische Untersuchung kann im Einzelfall hilfreich für die Diagnosestellung sein.

Ursachen und klinisches Bild der Lp(a)-Erhöhung

Eine Erhöhung von Lp(a) ist genetisch bedingt – eine geringe Anzahl von Kringle IV Typ 2 Isoformen im Apolipoprotein(a) geht mit einer Konzentrationserhöhung einher [14]. Der Lp(a)-Spiegel wird nicht durch Ernährung oder körperliche Bewegung oder Medikamente (in einzelnen Studien haben Statine zu einer leichten Erhöhung geführt) beeinflusst. Es ist bekannt, dass die Lp(a)-Spiegel bei Frauen in der Post-Menopause und im Rahmen einer Niereninsuffizienz ansteigen. Sie sind auch bei familiärer HCH höher als bei Nicht-Betroffenen.

Eine routinemäßige Messung der Kringle IV Typ 2 Isoformen kann zurzeit nicht empfohlen werden, ebenso wenig die Suche nach bekannten Mutationen im Lp(a)-Gen.

Patienten mit massiv erhöhten Lp(a)-Werten entwickeln eine frühzeitige Arteriosklerose (Koronarien, Halsgefäße, Beinarterien) [15]. Besonders gravierend kann eine Aortenklap-

penstenose sein. Bei Verwandten werden nicht selten ebenfalls KVE in jüngerem Alter beobachtet.

Wie können Familienangehörige identifiziert werden

In Holland wurde in den letzten Jahren erfolgreich das Kaskaden-Screening durchgeführt [16]. Dabei wird ein Indexpatient identifiziert (bei dem der Verdacht auf eine familiäre HCH besteht), und nachfolgend werden seine Verwandten untersucht.

In Deutschland bietet die DACH-Gesellschaft für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ihre Unterstützung bei der Familienuntersuchung an. Die Gesellschaft stellt Assistentinnen zur Verfügung, die bei der genaueren Befragung der Indexpersonen bzw. der Familienangehörigen aktiv behilflich sind.

In aller Regel wird bei einem Patienten der Lp(a)-Spiegel erst nach einem KVE erstmalig gemessen, soweit der behandelnde Arzt an diesen Risikofaktor denkt. Hier wäre es sehr wünschenswert, dass dieser Spiegel bei Verwandten 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) bestimmt wird, selbst wenn diese noch nicht an KVE erkrankt waren.

Konsequenzen für Personen aus Familien mit familiärer HCH oder erhöhtem Lp(a)

Das Auftreten von KVE kann durch eine möglichst frühzeitige Aufklärung der Risikopersonen (Nicht-Raucher!), durch eine genaue Diagnostik (insbesondere Gefäßdiagnostik, prospektiv ca. aller zwei Jahre), durch eine Lebensstiländerung, durch eine Optimierung weiterer Risikofaktoren sowie gegebenenfalls durch eine medikamentöse Therapie effektiv verhindert werden (siehe Abb. 2).

Wenn eine positive FA für frühzeitige KVE, weitere gravierende Risikofaktoren und insbesondere eine (auch frühzeitige) Arteriosklerose vorhanden sind, muss der LDL-C-Spiegel optimiert werden. Nach den modernen Vorstellungen sollte ein LDL-C-Wert kleiner 1,8 mmol/l bei diesen Personen angestrebt werden, was in aller Regel nur durch Medikamente gelingt. Besonders dringlich ist die-

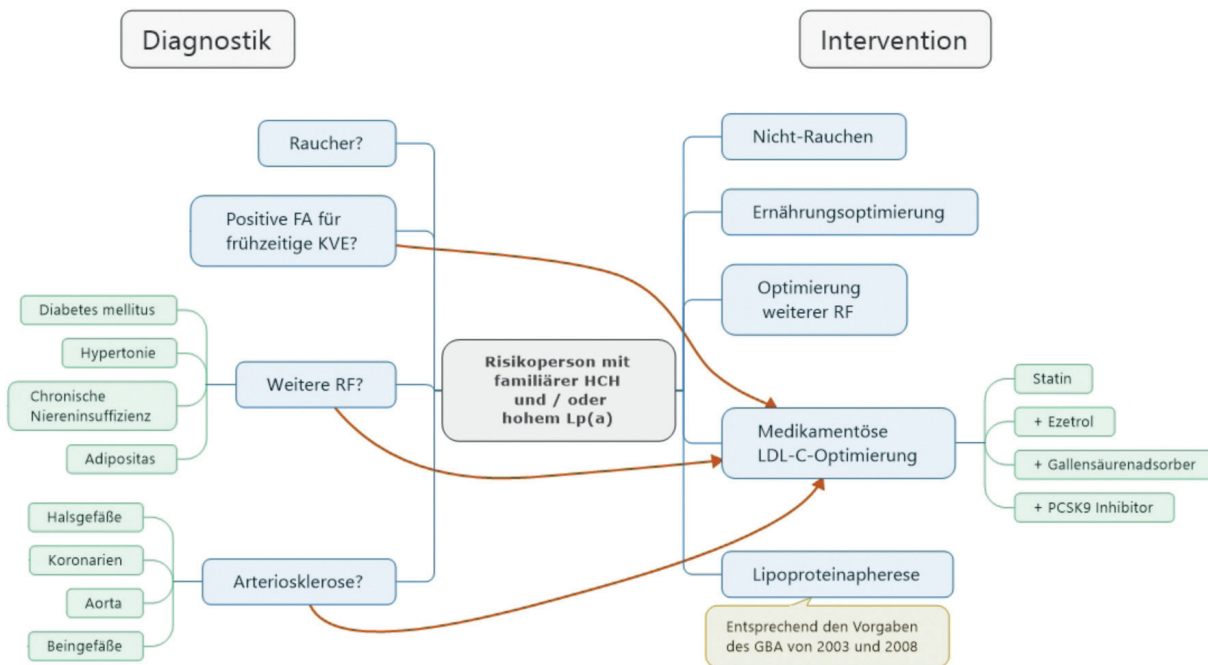


Abb. 2: Maßnahmen bei Personen mit familiärer HCH und / oder erhöhtem Lp(a)

ses Anliegen, wenn gar ein Progress von arteriosklerotischen Veränderungen dokumentiert wurde (zum Beispiel sonografisch).

Zurzeit sind keine medikamentösen Möglichkeiten zur Senkung von Lp(a) verfügbar. Deshalb ist bei diesen Patienten die gleiche Strategie wie angeführt einschließlich der Einstellung der LDL-C-Werte notwendig. Bei einem massiven Progress bzw. dem Neuauftreten von KVE muss an eine Lipoproteinapherese-Therapie gedacht werden [8,17].

Schlussfolgerungen

Bei Patienten, die mehrfach KVE durchgemacht haben, sollten Kardiologen, Angiologen, Nephrologen, Diabetologen und Hausärzte an die (wahrscheinliche) Möglichkeit denken, dass eine genetisch determi-

nierte Stoffwechselerkrankung vorliegen könnte. Diese muss beim Indexpatienten unbedingt optimal behandelt werden, seine Familienangehörigen sollten gescreent und ebenfalls bestmöglich therapiert werden. Die DACH-Gesellschaft für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bietet ihre Hilfe bei der Erfassung von Personen mit familiärer HCH an.

Ärzte, die Interesse an dem Projekt der DACH-Gesellschaft haben, können sich unter www.dach-praevention.eu melden. Auf dieser Website steht auch ein frei zugängliches Tool zur Verfügung, das bei der Identifizierung von betroffenen Personen hilfreich sein kann (FH-Score).

Literatur bei den Autoren

Interessenskonflikte:

Prof. Dr. med. Ulrich Julius erhielt Fahrtkostenerstattungen von Diamed, Fresenius Medical Care, Kaneka und Honorare von Aegerion, Amgen, Chiesi, Sanofi, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care.

Er ist Mitglied der DACH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und lokaler Principal Investigator bei der CaReHigh Studie „Cascade Screening and Registry for High Cholesterol“.

Prof. Dr. med. habil. Jan Schulze hat keine Interessenskonflikte.

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. habil. Ulrich Julius
Lipidologie und Lipoproteinapherese-Zentrum,
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden,
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
E-Mail: ulrich.julius@uniklinikum-dresden.de