

Familiäre Hyperchol

Aktuellen Studien zufolge kommt die Familiäre Hypercholesterinämie mit einer Prävalenz von 1:300 wesentlich häufiger vor als bisher angenommen. Damit zählt sie zu den häufigsten genetischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Statine können die Entwicklung von Gefäßveränderungen verhindern oder hintanhalt.

Kurt Widhalm und Karin Fallmann*

Prävalenz

In einer aktuellen Metaanalyse wurden 42 Studien, die an der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurden, und 20 Studien an Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Es zeigten sich bei insgesamt knapp 7,3 Millionen Probanden der Allgemeinbevölkerung 24.636 Fälle von Familiärer Hypercholesterinämie; bei 48.158 Probanden mit kardiovaskulären Vorerkrankungen insgesamt 2.827 Fälle. Die allgemeine Prävalenz für Familiäre Hypercholesterinämie liegt damit bei 1:311. Die Prävalenz bei kardiovaskulären Erkrankungen ist rund 18 Mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Damit zählt Familiäre Hypercholesterinämie weltweit zu den häufigsten genetischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung.

In einer weiteren in diesem Jahr veröffentlichten US-amerikanischen Studie wird die Prävalenz der Familiären Hypercholesterinämie in der Allgemeinbevölkerung sowie bei Probanden mit Vorerkrankungen untersucht. In der Allgemeinbevölkerung lag sie bei 0,32 Prozent bei knapp 11 Millionen Probanden. Bei 84.479 Probanden mit ischämischer Herzerkrankung lag die Prävalenz bei 3,2 Prozent; bei 31.316 Probanden mit frühzeitiger ischämischer Herzerkrankung bei 6,7 Prozent und bei 17.728 Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie bei 7,2 Prozent. Im Vergleich zur Prävalenz von 1:313 in der Allgemeinbevölkerung ist die Prävalenz bei ischämischen Herzerkrankungen

zehnmal so hoch; bei vorzeitiger ischämischer Herzerkrankung 20 Mal und bei schwerer Hypercholesterinämie sogar 23 Mal so hoch. In 90 Prozent der Länder weltweit ist die genaue Prävalenz allerdings unbekannt.

Ursachen

Bei Familiärer Hypercholesterinämie handelt es sich um einen häufigen genetischen Auslöser für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund von dauerhaft erhöhtem LDL-Cholesterin. Aufgrund eines Gen-Defekts bei Familiärer Hypercholesterinämie funktionieren die LDL-Rezeptoren in der Leber nur zum Teil. Bislang sind mehr als 1.700 verschiedene Mutationen des LDL-Rezeptor-Gens bekannt. Auch das Gen für Apolipoprotein B oder für PCSK-9 kann verändert sein.

Familiäre Hypercholesterinämie kann heterozygot (von einem Elternteil) oder homozygot (von beiden Elternteilen) vererbt werden. Unbehandelt kommt es bei Männern und Frauen mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie mit einem Gesamtcholesterin von 310 bis 580 mg/dl meist noch vor dem 55. Lebensjahr zu einem kardiovaskulären Ereignis. Bei homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie und einem Gesamtcholesterin von 460 bis 1160 mg/dl tritt ein kardiovaskuläres Ereignis bereits meist vor dem 20. Geburtstag auf. Die Betroffenen sterben meist schon im Kindesalter an schweren Herzinfarkten. Diese Form ist jedoch sehr selten; die Häufigkeit liegt bei ca. 1:1 Million.

esterinämie

Generell kann man davon ausgehen, dass in Europa rund 4,5 Millionen Menschen mit Familiärer Hypercholesterinämie leben (zum allergrößten Teil heterozygot); davon sind rund 20 bis 25 Prozent Kinder und Jugendliche. Weltweit kommt etwa jede Minute ein Kind mit Familiärer Hypercholesterinämie auf die Welt. Bei bis zu 30 Prozent der Betroffenen kann bis heute keine genetische Veränderung festgestellt werden. Dessen ungeachtet ist die klinische Diagnose relevant.

Diagnose

Der Grund, warum die Familiäre Hypercholesterinämie oft zu spät und insgesamt zu selten diagnostiziert wird, liegt darin, dass die Betroffenen zunächst keine Symptome zeigen. Auch bei der klinischen Untersuchung durch den Allgemeinmediziner oder Pädiater sind selbst bei gründlichstem Vorgehen keine Veränderungen festzustellen.

Es gibt drei Methoden, mit Hilfe derer man frühzeitig eine Familiäre Cholesterinämie vermuten kann: Bei Erwachsenen hat sich in der Klinik der DLCN-Score (Dutch Lipid Clinic Network) bewährt und wird somit für die Diagnose der Familiären Hypercholesterinämie bei Erwachsenen empfohlen. Bei sechs bis acht Punkten ist die Diagnose Familiäre Hypercholesterinämie sehr wahrscheinlich; bei drei bis fünf Punkten möglich und bei Null bis zwei Punkten eher unwahrscheinlich. Eine positive Familienanamnese legt den Verdacht auf eine Familiäre Hypercholesterinämie nahe, wenn bereits eine oder mehrere nahe Verwandte ungewöhnlich früh (zwischen dem 40. und 55. Lebensjahr; bei homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie noch deutlich früher) an einem Myokardinfarkt erkrankt oder gestorben sind.

Beim Cholesterin und LDL-Cholesterin gibt es keine klaren Grenzwerte, unterhalb deren eine Familiäre Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden kann; das gilt auch vice versa. Vielmehr handelt es sich hier um einen

Graubereich, in dem erhöhte Cholesterinwerte auch durch andere, nicht aufgrund von Familiärer Hypercholesterinämie bedingten Veränderungen (das heißt durch einen polygenen Defekt) ausgelöst werden. Als verdächtig gelten bei Erwachsenen Gesamt-Cholesterinwerte über 240 mg/dl und LDL-Werte über 150 mg/dl. Bei Kindern sind Cholesterinwerte ab 200 mg/dl und LDL-Werte über 130 mg/dl als verdächtig anzusehen.

Erhärtet sich der Verdacht auf eine Familiäre Hypercholesterinämie durch eine Blutuntersuchung, kann eine genetische Untersuchung erfolgen, die oft eine Mutation (LDL-R, Apo B oder PCSK-9) zutage fördert. Ist dies der Fall, können auch nahe Angehörige auf das Vorliegen dieser Mutation untersucht, als Träger diagnostiziert und frühzeitig behandelt werden.

Wichtig ist:

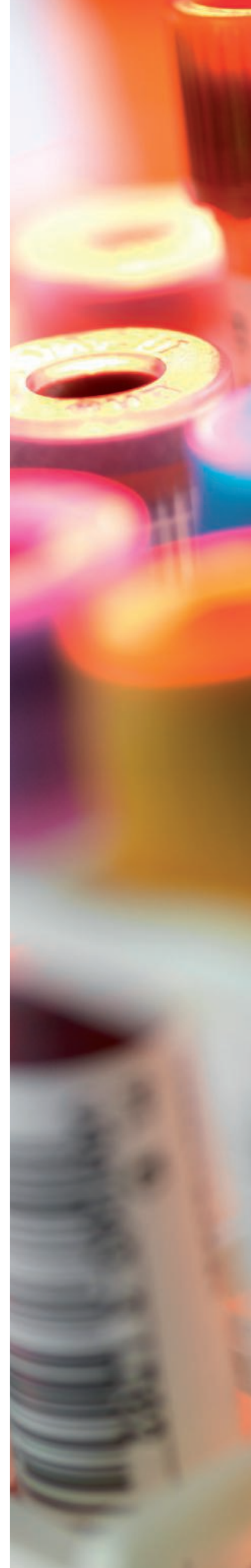
Eine positive genetische Untersuchung kann eine Familiäre Hypercholesterinämie beweisen; eine negative Untersuchung schließt sie jedoch nicht aus.

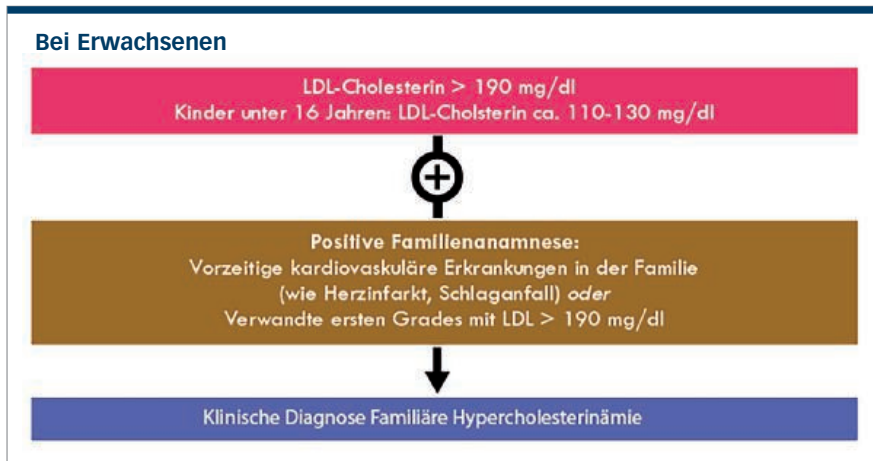
Mittels Gefäßultraschalls oder mit Katheter-Untersuchungen können Gefäßveränderungen nachgewiesen und manchmal behandelt werden. Sehr frühe Veränderungen in den Gefäßen können durch die Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) erfolgen.

Ein generelles Screening (etwa ab dem sechsten bis zehnten Lebensjahr) auf Familiäre Hypercholesterinämie ist ein guter Weg, um Betroffene frühzeitig zu detektieren. Eine derartige Untersuchung könnte beispielsweise im Rahmen von schulärztlichen Routine-Testungen oder bei Jugend-Gesundheitspass-Untersuchungen durchgeführt werden.

Damit ließen sich:

1. Todesfälle und schwere Erkrankungen bei »





Eine weitere Reduktion im Ausmaß von rund zehn Prozent – sowohl der LDL- als auch der Gesamt-Cholesterin-Werte – lässt sich durch den Ersatz von tierischem Eiweiß (Fleisch) durch pflanzliches Eiweiß (zum Beispiel Soja) erreichen. Bei den Kohlenhydraten ist es notwendig, Zucker und gezuckerte Lebensmittel (zum Beispiel Soft Drinks) sowie Weißbrot und geschälten Reis zu reduzieren und stattdessen Vollkornprodukte (Brot, Nudeln, Reis) zu verwenden.

In vielen Fällen reicht die Änderung des Lebensstils nicht aus. Jedoch erhöht ein gesunder Lebensstil ganz allgemein das

- » relativ jungen Menschen verhindern beziehungsweise deutlich in ein höheres Alter verschieben.
- 2. das Fortschreiten der Bildung von atherosklerotischen Plaques verhindern und diese Veränderungen teilweise sogar rückgängig machen – wenn eine konsequente Behandlung rechtzeitig beginnt.

Wohlbefinden und die Lebenserwartung; auch andere Risikofaktoren wie Hypertonie, Adipositas, etc. werden reduziert. Bei Kindern und Jugendlichen mit Familiärer Hypercholesterinämie kann durch Lebensstilmaßnahmen der Beginn einer medikamentösen Behandlung in manchen Fällen zumindest um einige Jahre hinausgeschoben werden.

Behandlung

Veränderung des Lebensstils

Der Grundpfeiler jeglicher Behandlung besteht in einer Änderung des Lebensstils. Grundpfeiler sind eine gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität. Übergewicht sollte vermieden beziehungsweise reduziert werden. Die meisten Träger einer Familiären Hypercholesterinämie sind normalgewichtig. Daher trifft die Assoziation: schlanker Patient – daher kann er keine Familiäre Hypercholesterinämie haben – nicht zu!

Ernährungstherapie

Die Ernährung stellt bei allen Hyperlipoproteinämien die wichtigste Basismaßnahme einer Intervention dar. In der Regel ist davon auszugehen, dass durch gezielte Ernährungsmaßnahmen durchschnittlich eine zehn- bis 15-prozentige Senkung von Cholesterin und LDL-C möglich ist.

Basis der Ernährungstherapie ist die Senkung der Gesamtfettzufuhr, besonders die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und die Erhöhung der Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren. In zweiter Linie sollte die Cholesterinaufnahme unter 300 mg/Tag liegen.

Die Fettzufuhr soll auf circa 30 Prozent der zugeführten Energie beschränkt werden. Das heißt: Alle fetten Speisen und fett-haltigen Lebensmittel sollten möglichst gemieden werden. Außerdem sollten gesättigte (vor allem tierische) Fette durch einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (zum Beispiel Rapsöl, Olivenöl) ersetzt werden.

Cholesterin in Lebensmitteln: Beispiele

- 300 mg Cholesterin sind jeweils ungefähr enthalten in:
- 1 Eigelb
 - 120 g Butter
 - 300 g Käse
 - 120 g Leber
 - 200 g Krabben

Medikamentöse Behandlung

Derzeit sind Statine die medikamentöse Standardtherapie bei Familiärer Hypercholesterinämie. Diese kann auch schon bei Kindern im Alter von sechs bis acht Jahren eingesetzt werden. Statine wirken durch die Hemmung der körpereigenen Cholesterinsynthese in der Leber und durch die Aktivierung der LDL-Rezeptoren. Valide Daten bestätigen die Wirksamkeit dieser Therapie und dass dadurch die Entwicklung von Gefäßveränderungen verhindert oder hintangehalten werden kann.

Die European Society of Cardiology (ESC) gibt als Zielwerte für LDL-C bei Erwachsenen auch ohne arteriosklerotische Manifestationen Werte in der Größenordnung von 70 mg/dl und darunter an. Falls dies allein nicht ausreicht, können zusätzlich zu oder – falls Statine nicht vertragen werden – anstelle von Statinen auch Cholesterin-Resorptionshemmer aus dem Darm (Ezetimib) verwendet werden. Nebenwirkungen von Statinen (wie Muskelschwäche etc.)



Ernährung bei Hypercholesterinämie: praktische Umsetzung

Maßnahme

- Verringerung der Fettzufuhr auf maximal 30 Prozent der Gesamtenergie und Reduzierung von gesättigten Fetten auf maximal sieben bis zehn Prozent der Gesamtenergie
- Vermeidung von Transfetten
- Erhöhung der Zufuhr von einfach ungesättigten Fetten auf bis zu 20 Prozent der Gesamtenergiezufuhr
- Steigerung der mehrfach ungesättigten Fette auf circa zehn Prozent
- Reduktion von tierischem Eiweiß, Steigerung von pflanzlichem Eiweiß über Soja

Dies bedeutet praktisch:

- Reduktion von tierischen Fetten, Butter, Vollmilch, etc.; ausschließlich fettarme Fleischsorten und Milchprodukte
- Vermeidung von frittierten Produkten und chemisch gehärteten Fetten (Transfette)
- fettarme Zubereitungsformen wie Dünsten und Dämpfen bevorzugen
- ausschließlich Raps- und Olivenöl verwenden
- Verwendung von Sojaprodukten

treten im Kindes- und Jugendalter sehr selten auf. Auswirkungen auf das Wachstum sowie die hormonelle und sexuelle Entwicklung wurden nicht beschrieben.

PCSK-9-Hemmer, die nur alle paar Wochen injiziert werden müssen, werden bei Erwachsenen bereits mit Erfolg angewendet. Für Kinder und Jugendliche sind sie derzeit noch nicht offiziell zugelassen, werden aber schon verwendet. Lomitapid ist derzeit nur für Patienten mit homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie zugelassen (nicht für Kinder und Jugendliche).

LDL-Apherese

Bei schweren Fällen von heterozygoter sowie bei homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie ist die LDL-Apherese die wichtigste und wirksamste Therapie, die heute zur Verfügung steht. Diese Behandlung muss alle ein bis zwei Wochen durchgeführt werden. Sie kann das Fortschreiten der Atherosklerose bei sehr stark erhöhten LDL-Werten hintanhaltend.

Conclusio

Die Familiäre Hypercholesterinämie ist eine gut beschriebene, sehr häufige (circa 1:300) genetische Erkrankung, bei der das LDL-Cholesterin und das Gesamt-Cholesterin im Blut deutlich erhöht sind. Die Erkrankung führt zu frühzeitigen Gefäßveränderungen und in der Folge zu Herzinfarkten und anderen Gefäßkomplikationen schon bei jungen Erwachsenen. Die Diagnose der Familiären Hypercholesterinämie (Familienanamnese, Cholesterinbestimmung, Ultraschalluntersuchung und genetische Untersuchung) kann und soll frühzeitig – wenn möglich schon im Kindesalter – erfolgen. Ein Screening im Alter von sechs bis zehn Jahren wäre sinnvoll und kosteneffektiv. Es gibt genügend

Hinweise darauf, dass erste atherosklerotische Veränderungen bei Familiärer Hypercholesterinämie bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten und dass eine frühe Behandlung die Entwicklung dieser Gefäßveränderung hintanhaltend kann.

Die Tatsache, dass bisher so wenig Betroffene diagnostiziert werden, hat mehrere Ursachen:

- Es gibt keine klinischen Zeichen der Familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen.
- Die Awareness für diese Erkrankung und das Risiko von frühen Myokardinfarkten und Gefäßveränderung ist bei Ärzten und Betroffenen zu gering.
- Auch das Bewusstsein, dass Familien, bei denen frühe Infarkte gehäuft vorkommen, sich untersuchen und behandeln lassen sollten, ist nur gering ausgeprägt.
- Es gibt noch zu viele Ängste davor, Kinder und Jugendliche, die keine Symptome zeigen, medikamentös zu behandeln.

Der Grundpfeiler der Behandlung ist eine Veränderung des Lebensstils mit gesunder, fettarmer Ernährung und regelmäßiger körperlicher Aktivität. Die frühe Behandlung einer Familiären Hypercholesterinämie kann das Auftreten von Gefäßereignissen – inklusive Myokardinfarkt – mit großer Wahrscheinlichkeit verhindern. ☉

Literatur bei den Verfassern

*) **Univ. Prof. Dr. Kurt Widhalm;**
Medizinische Universität Wien/Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie
Mag. Karin Fallmann;
Österreichisches Akademisches Institut für
Ernährungsmedizin, Alserstraße 14/4a, 1090 Wien;
E-Mail: kwidhalm@gmx.at; office@oeaie.at