

LDL und Lipoprotein(a)

Viele Untersuchungen zeigen, dass die LDL-Cholesterin-Zielwerte bei familiärer Hypercholesterinämie in der Praxis aufgrund unzureichender Behandlung kaum erreicht werden, was in der Folge zu unnötigen Zwischenfällen bis hin zu Todesfällen führt.

Reinhold Innerhofer, Christoph J. Binder, Florian Kronenberg, Hans Dieplinger

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sind in Österreich noch weit vor malignen Tumoren die Todesursache Nummer eins (Statistik Austria 2023). Das Sine-Qua-Non der Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen ist die Ablagerung und Retention Apolipoprotein B (ApoB)-haltiger Lipoproteinpartikel in den tiefen Schichten der Intima. Dieser Prozess beginnt schon im Kindesalter.

Eine überwältigende Anzahl an Publikationen stützt den ursächlichen Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration ApoB-haltiger Lipoproteine [Chylomikronen, Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL), Intermediate-Density Lipoprotein (IDL), Low-Density Lipoprotein (LDL), Lipoprotein(a) (Lp(a))] und dem Entstehen sowie Fortschreiten der Atherosklerose. Durch die Gabe von Statinen, Ezetimib, PCSK9-Hemmern oder seit kurzem Bempedoinsäure werden LDL-Cholesterin und ApoB und in weiterer Folge das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gesenkt. Dennoch zeigen viele Untersuchungen, dass die LDL-Cholesterin-Zielwerte in der Praxis aufgrund unzureichender Behandlung kaum erreicht werden, wodurch es zu unnötigen Zwischenfällen bis hin zu Todesfällen kommt.

Neben LDL wird Lipoprotein(a) eine besonders entscheidende Rolle bei der Entstehung von Herzkreislauferkrankungen zugeschrieben.

Stoffwechsel von ApoB-haltigen Lipoproteinen

Der Ausgangspunkt für die Entstehung von LDL ist die Versorgung des Körpers mit energiereichen Triglyzeriden. Diese

Aufgabe übernehmen Enterozyten und Hepatozyten. Dabei spielt die Aufnahme von Cholesterin aus dem Darm eine wichtige Rolle. Dieses stammt großteils aus dem enterohepatischen Kreislauf, wo es aus der Galle (re)absorbiert wird. Der kleinere Teil stammt aus der Nahrung.

Triglyzeride aus der Nahrung werden enzymatisch gespalten und ebenfalls aufgenommen. Die Enterozyten reesterifizieren Cholesterin, freie Fettsäuren und Acylglyzerole und verpacken diese in Chylomikronen und VLDL. Diese werden an das lymphatische System abgegeben, welches über den Ductus Thoracicus in den linken Venenwinkel mündet.

Im Nüchternzustand versorgen Hepatozyten den Körper mit Triglyzeriden. Sie produzieren mehrheitlich VLDL-Partikel. In der Zirkulation kommt es zur Aktivierung der Lipoproteinlipase (LPL) und folglich zur Hydrolyse von Triglyzeriden und der Aufnahme von freien Fettsäuren ins Gewebe. Der Verlust von Triglyzeriden lässt die Partikel schrumpfen; Cholesterin bleibt zurück und sein relativer Anteil steigt. So entstehen IDL und in weiterer Folge LDL. VLDL, IDL und LDL werden ständig über die Interaktion der assoziierten Apolipoproteine ApoB und ApoE mit Rezeptoren an der Oberfläche des Hepatozyten (vor allem LDL-Rezeptor, LRP1, HSPG) aus der Zirkulation entfernt. Je kleiner die Partikel, desto länger wird deren Verweilzeit (siehe Tab. 1).

Im Nüchternzustand machen LDL mehr als 90 Prozent der ApoB-haltigen Lipoproteine aus. Die Menge des LDL-Cholesterins (LDL-C), welches im Inneren der LDL-Partikel transportiert

Tab. 1: Charakteristika ApoB-haltiger Lipoproteine und deren Verweilzeiten

| Lipoprotein Klasse | Plasma Verweilzeit | Haupt-Apolipoprotein(e) | Dichte (g/mL) | Größe (nm) | Protein (%) | Lipid (%) | Hauptlipid |
|--------------------|--------------------|-------------------------|---------------|------------|-------------|-----------|--------------|
| Chylomikronen | <1 Stunde | ApoB-48 | <0.930 | 75-1200 | 0,5-2,0 | 98-99,5 | Triglyzeride |
| VLDL | 4 bis 6 Stunden | ApoB-100 | 0.930-1.006 | 30-80 | 8 | 92 | Triglyzeride |
| IDL | 1 Stunde | ApoB-100 | 1.006-1.019 | 25-35 | 19 | 81 | Triglyzeride |
| LDL | 2 bis 4 Tage | ApoB-100 | 1.019-1.063 | 18-25 | 22 | 78 | Cholesterin |
| Lp(a) | 3 bis 5 Tage | ApoB-100, Apo(a) | 1.050-1.090 | 25-40 | 25-30 | 70-75 | Cholesterin |

und mit der Cholesterinmessung erfasst wird, hängt von der Anzahl, sowie der „Befüllung“ der Partikel ab.

Es ist schon länger bekannt, dass Hepatozyten nicht nur VLDL, sondern auch Lp(a) sezernieren. Lp(a) ist ein LDL-ähnliches Partikel und entsteht durch die kovalente Bindung zwischen Apolipoprotein(a) [Apo(a)] - einem Plasminogen Homolog - und ApoB im Rahmen der LDL-Produktion. Die Konzentration von Lp(a) im Serum hängt fast ausschließlich von der Rate der Apo(a)-Produktion ab und ist in hohem Maße genetisch determiniert.

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) zählt nach erhöhtem Lp(a) zu den häufigsten monogenetischen Krankheiten des Menschen. Neuere Studien ergeben, dass jeder 300ste davon betroffen ist. In Österreich sind es demnach etwa 30.000 Fälle. Familiäre Hypercholesterinämie geht mit einer Erhöhung der LDL-C-Konzentrationen im Blut und meist fortschreitender Atherosklerose einher und das selbst dann, wenn keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen.

Bei 93 Prozent liegt die Ursache in Mutationen des LDL-Rezeptor-Gens (LDLR), bei fünf Prozent findet man Mutationen in ApoB-100 (APOB) und bei zwei Prozent gain of function Mutationen in PCSK9. PCSK9 ist am zellulären Abbau von LDL-Rezeptoren beteiligt. Eine erhöhte PCSK9-Konzentration (gain of function) beschleunigt den Abbau und verringert damit die Anzahl an LDL-Rezeptoren, wodurch LDL-C ansteigt. Mittlerweile sind rund 4.000 Mutationen im LDLR-Gen, 580 Mutationen im APOB-Gen sowie 355 Mutationen im PCSK9-Gen bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie bekannt (Abb. 1).

Zwischen fünf und zehn Prozent aller Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) unter 55 Jahren haben eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (heFH). LDL-C ist bei diesen Patienten mit 190 bis 350 mg/dl (5,2 bis 9,1 mmol/l) ungefähr zweifach erhöht. Das Risiko für eine KHK vor dem 60. Lebensjahr beträgt bei betroffenen Männern und Frauen 90 Prozent beziehungsweise 40 Prozent. Das entspricht einer 12- bis 13-fachen Steigerung des Risikos und einer Verringerung der

Lebenserwartung um etwa 15 Jahre. Eltern, Kinder und Geschwister von Betroffenen haben ein 50-prozentiges Risiko, ebenfalls unter familiärer Hypercholesterinämie zu leiden.

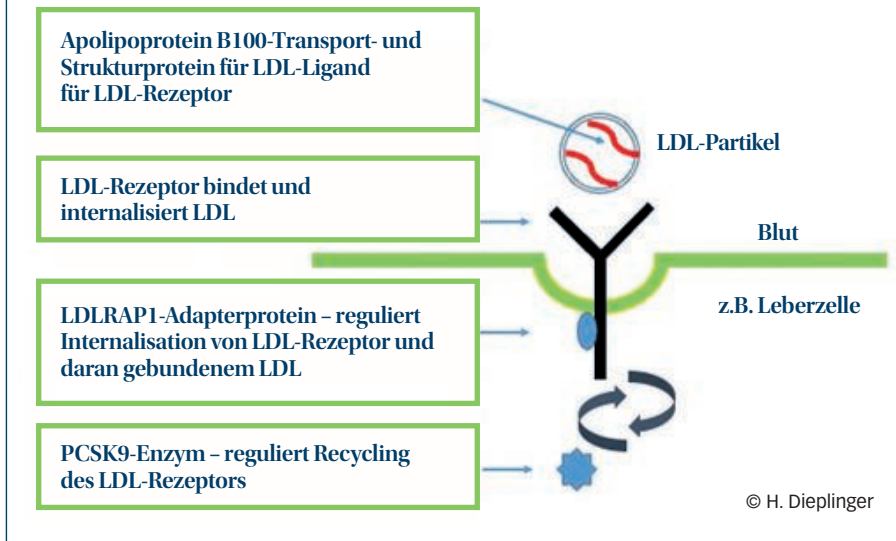
Die Indikation für eine genetische Untersuchung kann mittels validierter klinischer Scores erfolgen [Dutch Lipid Clinical Network (DLCN), Simon Broome für Kinder]. Bei frühzeitigen Myokardinfarkten (Frauen <60a, Männer <55a) in der Familie, gemeinsam mit persistierend hohen LDL-C-Werten (>190 mg/dl), sollte ebenfalls eine genetische Abklärung erfolgen.

Wird eine sicher pathogene Mutation nachgewiesen, besteht ein höheres kardiovaskuläres Risiko als bei Vergleichspersonen ohne Mutation, selbst wenn Plasma-LDL-C-Konzentrationen gleich hoch sind. Die Bedeutung der Genotypisierung für die Diagnose von familiärer Hypercholesterinämie wurde kürzlich erneut eindrucksvoll bestätigt. In einer großen Studie an 160.000 Isländern wurde in nur etwa fünf Prozent der klinisch diagnostizierten Fälle eine monogene Ursache gefunden; die überwiegende Mehrheit der Patienten war polygenen Ursprungs. Im Vergleich zur Normalbevölkerung hatten jene mit monogener Ursache ein fünffach erhöhtes Risiko für frühzeitige KHK, während ein polygener Phänotyp mit einem zweifach erhöhten Risiko assoziiert war. Damit gibt die genetische Diagnostik einer monogenen familiären Hypercholesterinämie einen sehr deutlichen Hinweis auf die Notwendigkeit einer noch intensiveren Senkung des LDL-C.

Nach bestätigter Diagnose im sogenannten Index-Patienten werden im nächsten Schritt Mutationsträger unter den Angehörigen identifiziert (Kaskadenscreening).

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Vallejo-Vaz et al. wurden erstmals globale Registerdaten von 42.000 erwachsenen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie aus 56 Ländern (darunter auch Deutschland, Österreich und die Schweiz) zusammengefasst. Die wichtigsten Erkenntnisse daraus: Familiäre Hypercholesterinämie wird nach wie vor viel zu spät diagnostiziert (bei Frauen sogar noch später als bei Männern); mit klassischer Monotherapie werden die Zielwerte kaum jemals erreicht; kardiovaskuläre Zwischenfälle geschehen seltener bei »

Abb. 1: Familiäre Hypercholesterinämie wird durch zahlreiche Mutationen in vier Genen verursacht



die eine genetische Variante tragen, die zeitlebens mit hohen Lp(a)-Konzentrationen einhergehen, auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte wie Herzinfarkte, Aortenklappenstenosen, ischämischen Schlaganfall sowie periphere Atherosklerose haben.

Aus diesem Grund haben mittlerweile zahlreiche internationale Fachgesellschaften einschließlich der European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society sowie der National Lipid Association empfohlen, bei jedem Erwachsenen mindestens einmal im Leben Lp(a) zu messen. Personen mit Lp(a)-Konzentrationen bis 30 mg/dL (75 nmol/L) haben kein durch Lp(a) erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Personen mit Konzentrationen zwischen 30 und 50 mg/dl (75 und 125 nmol/L) befinden sich in der grauen Zone mit einer Risiko-

erhöhung von 30 bis 40 Prozent und jene mit über 125 nmol/L haben ein um 50 bis 200 Prozent erhöhtes Risiko. Generell gilt die Regel: Je höher die Konzentration, umso höher ist das Risiko.

Die in der Bevölkerung gemessenen Lp(a)-Konzentrationen sind zu ungefähr 90 Prozent genetisch determiniert. Wichtigste Determinante ist die Anzahl der sogenannten Kringle-IV-Repeats im LPA-Gen. Diese K-IV-Repeats sind 5.6 Kilobasen groß und können sich bis zu mehr als 40-mal wiederholen. Menschen, die eine niedrige Anzahl von K-IV-Repeats tragen, haben meistens fünfmal so hohe Konzentrationen wie jene mit einer hohen Anzahl von Repeats. Zudem gibt es weitere häufige und wichtige funktionelle Varianten, darunter die beiden Splicesite-

» jenen Patienten einer Familie, die mittels Kaskadenscreening schon früh identifiziert und therapiert werden können. Eine nicht-gestellte Diagnose sowie eine unzureichende Behandlung führen damit zu einem Verlust an Lebensjahren beziehungsweise durch KHK-Zwischenfälle zur Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Behandlung sollte damit so früh wie möglich, so intensiv wie notwendig und natürlich lebenslanglich erfolgen.

Genetisch bedingte Erhöhung von Lp(a)

Genetische Studien mit mehreren hunderttausend Teilnehmern untermauern einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Blutkonzentrationen und KHK. Dies bedeutet, dass Personen,

Varianten 4925G>A sowie 4733G>A, die einen sehr starken Lp(a)-senkenden Effekt haben und sogar vor kardiovaskulären Endpunkten schützen. Daneben sind einige seltene Loss-of-Function-Varianten zu nennen mit deutlichen Effekten auf die Plasmakonzentrationen. Zahlreiche andere Varianten mit ungeklärter Konsequenz sind ebenfalls bekannt.

Für die klinische Praxis ist relevant, dass keine genetische Diagnostik notwendig ist. Die Messung der Lp(a)-Konzentration ist vollkommen ausreichend zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sowie zur Beratung der Betroffenen und deren Familien. Wird bei einem Indexpatienten ein deutlich erhöhter Lp(a)-Spiegel gemessen, so empfiehlt es sich, die Verwandten (Eltern, Geschwister und Kinder) zu einer Messung der Lp(a)-Konzentrationen einzuladen, da aufgrund der kodominanten Vererbung mit weiteren betroffenen Familienmitgliedern zu rechnen ist.

Therapie von genetisch bedingten Erhöhungen von LDL und Lp(a)

Genetisch bedingte erhöhte LDL-C-Konzentrationen sind seit Jahrzehnten durch nebenwirkungsarme Medikamente (Statine, Cholesterinresorptionshemmer ...) gut behandelbar. Für Statin-Intolerante beziehungsweise Non-Responding-Patienten mit

familiärer Hypercholesterinämie werden seit einigen Jahren sehr erfolgreich PCSK9-Inhibitoren eingesetzt. Trotzdem ist es nahezu unverständlich, dass nach wie vor ein Großteil der Patienten undiagnostiziert und unbehandelt ist.

Zur Behandlung von hohen Lp(a)-Konzentrationen gibt es zurzeit noch keine zugelassenen Medikamente. Allerdings befinden sich mehrere Therapien in klinischer Testung, die die Lp(a)-Konzentrationen um bis zu mehr als 95 Prozent senken. Die meisten dieser Therapien zielen auf die mRNA von Apolipoprotein(a) ab. Aktuell wird bei Patienten mit hohen Lp(a)-Konzentrationen eine intensiviertere Behandlung eventuell vorhandener traditioneller Risikofaktoren empfohlen. Bei Patienten mit sehr hohen Lp(a)-Konzentrationen und progredienter Atherosklerose kommt eventuell eine Lipidapherese in Frage. ☉

Literatur bei den Verfassern

**) Univ. Prof. DDr. Christoph J. Binder, Dr. Reinhold Innerhofer, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Univ. Prof. Dr. Hans Dieplinger, Univ. Prof. Dr. Florian Kronenberg, Institut für Genetische Epidemiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Schöpfstraße 41, 6020 Innsbruck; Korrespondenzadresse: hans.dieplinger@i-med.ac.at*