

## Lipide, update 2019

Bereits drei Jahre nach der letzten Revision sind neue Entscheidungsbereiche von den Europäischen Gesellschaften für Kardiologie (ESC) und Atherosklerose (EAS) veröffentlicht worden (1). Eine Risikostratifizierung anhand eines 10-Jahre Risikos (Score) wird empfohlen für alle asymptomatischen Personen über 40 Jahre ohne kardiovaskuläre Erkrankung (CVD), Diabetes mell. (DM), chronische Niereninsuffizienz (CKD) oder LDL-Cholest. (LDL-C) > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) (1,2).

atherosklerotisches Risiko	LDL-Cholesterin Zielwert
<b>Sehr hohes Risiko:</b> - atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) - Score $\geq 10$ % - Familiärer Hypercholesterinämie (FH) mit ASCVD oder einem anderen bedeutenden Risikofaktor - schwere CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) - DM mit Endorganschädigung oder drei bedeutsamen Risikofaktoren oder Typ1DM länger als 20 Jahre	<b>unter 55 mg/dl (&lt; 1,4 mmol/l) und Halbierung des Ausgangswerts</b>  <i>Hinweis: Bei zweitem kardialen Ereignis innerhalb von 2 Jahren unter Therapie mit Lipidsenkern soll ein Zielwert von unter 40 mg/dl (&lt;1 mmol/l) in Betracht gezogen werden.</i>
<b>Hohes Risiko:</b> - Score $\geq 5$ % und < 10 % - Patienten mit bedeutsamen Einzelrisiken wie Gesamtcholesterin (TC) > 310 mg/dl (> 8 mmol/l), LDL-C > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) oder RR > 180/110 mmHg - alle Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH) ohne bedeutsamen Risikofaktor - DM ohne Endorganschaden aber über 10 Jahre Dauer oder einem anderen Risikofaktor	<b>unter 70 mg/dl (&lt; 1,8 mmol/l) und Halbierung des Ausgangswerts</b>
<b>Moderates Risiko</b> - Score $\geq 1$ % und < 5 % - junger Patient (Typ1DM < 35 Jahre, T2DM < 50 Jahre) mit DM-Dauer unter 10 Jahren und ohne Risikofaktoren	<b>unter 100 mg/dl (&lt; 2,6 mmol/l)</b>
<b>Niedriges Risiko</b> - Score < 1 %	<b>unter 116 mg/dl (&lt; 3,0 mmol/l)</b> Bei 116 bis 190 mg/dl (3,0 – 4,9 mmol/l) Lifestyle-Änderung und ggf. die Gabe eines Lipidsenkern erwägen.

Bei Frauen im Rahmen der Sekundärprävention gelten die gleichen Zielwerte wie bei Männern. Lipidsenker werden bei Frauen in der Primärprävention bei sehr hohem Risiko empfohlen. Bei älteren Patienten über 75 Jahren mit ASCVD gelten die gleichen Zielwerte. Allerdings soll ein erstmaliger Therapiebeginn mit Lipidsenkern in der Primärprävention nur bei sehr hohem oder hohem Risiko erwogen werden.

### Lipoprotein (a)

Bei Erwachsenen soll mindestens einmal im Leben der Lipoprotein (a)-Wert ermittelt werden, um Personen mit Lp(a)-Werten > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) zu entdecken. Diese Personen haben ein ähnlich hohes Risiko für atherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen wie bei heterozygoter FH. Außerdem wird eine Bestimmung von Lipoprotein (a) empfohlen, wenn der Score an der Grenze zwischen moderatem und hohem Risiko gelegen ist. Entsprechend den Empfehlungen der europäischen Leitlinie von 2010 gibt Labor 28 den Entscheidungsbereich von Lipoprotein (a) mit < 50 mg/dl (< 120 nmol/l) an (s. a. LaborInfo 40). Bitte beachten Sie, dass einige Labore für den gleichen Test weiterhin den Grenzwert 30 mg/dl (< 72 nmol/l) verwenden.

### **Cholesterin, gesamt (TC):**

Als optimal werden Werte unter 155 mg/dl ( $\leq 4$  mmol/l) angesehen! Hinsichtlich einer Risikostratifizierung mit Cholesterin siehe Literatur 2; es gelten die Tafeln für „low-risk regions of Europe“.

### **Triglyceride (TG):**

Werte unter 150 mg/dl ( $< 1,7$  mmol/l) zeigen ein niedriges Risiko an. Bei erhöhten Werten ist der Score zu ermitteln. Wenn TG über 200 mg/dl ( $> 2,3$  mmol/l) bei Patienten mit hohem Risiko gelegen ist, sollte Statine das Mittel der ersten Wahl sein. Weitere Therapieoptionen siehe Literatur 1, Seite 35-38.

### **Apolipoprotein B (ApoB), Non-HDL-Cholesterin, Metabolisches Syndrom, DM**

ApoB kann generell als Alternative zu LDL-C gemessen werden. Unter folgenden Umständen kann LDL-C berechnet nach Friedewald oder direkt gemessen zu niedrig ausfallen: Personen mit erhöhtem TG, DM, Übergewicht, sehr niedrigem LDL-C. Als Alternative kann in diesen Fällen auf ApoB und non-HDL-C ausgewichen werden. Zielwerte für ApoB sind  $< 65$ ,  $80$  und  $100$  mg/dl für sehr hohes, hohes oder moderates Risiko. Zielwerte für Non-HDL-Cholesterin sind  $< 85$ ,  $100$  und  $130$  mg/dl ( $< 2,2$ ,  $2,6$  und  $3,4$  mmol/l) für sehr hohes, hohes oder moderates Risiko. Bei sehr hohem Risiko mit rekurrenter ASCVD betragen die Zielwerte für ApoB  $< 55$  mg/dl und Non-HDL-C  $< 70$  mg/dl ( $< 1,8$  mmol/l).

**HDL-Cholesterin:** Patienten mit Werten über ca.  $90$  mg/dl ( $> 2,3$  mmol/l) haben ein erhöhtes Risiko für ASCVD. Solche hohe Werte können nicht zur Risikostratifizierung verwendet werden.

### **Familiäre Hyperlipidämien**

Bei der familiären kombinierten Hyperlipidämie sind LDL-C und/ oder TG erhöht. Deshalb wird die Diagnose selten gestellt, obwohl eine hohe Prävalenz (1:100 - 1:200) besteht. ApoB-Werte  $> 120$  mg/dl, TG  $> 133$  mg/dl ( $> 1,5$  mmol/l) und vorzeitige CVD (Männer  $< 55$ , Frauen  $< 60$  Jahre) in der Familienanamnese sind hinweisend. Eine genetische Untersuchung kommt nicht in Betracht, da die Ursache polygenetisch ist.

Die familiäre heterozygote Hypercholesterinämie ist ebenfalls häufig (ca. 1:200). LDL-C ist lebenslang erhöht. Hinweisend sind 1) Cholesterinwerte ohne Behandlung oberhalb  $310$  mg/dl ( $\geq 8$  mmol/l) bei Erwachsenen oder erwachsenen Angehörigen, 2) vorzeitige CVD beim Patienten oder Angehörigen, 3) Xanthome an den Sehnen beim Patienten oder Angehörigen, 4) plötzlicher vorzeitiger Herztod bei einem Familienmitglied. Die Erkrankung ist monogenetisch, es sind über  $1000$  Mutationen beschrieben. Entsprechend den holländischen Kriterien kann eine genetische Diagnostik durchgeführt werden: LDLR, APOB, PCSK9 (Literatur 1, Seite 39). Bei Kindern mit V.a. fam. heterozygote Hypercholesterinämie wird eine weitere Diagnostik empfohlen, wenn das LDL-C oberhalb von  $160$  mg/dl ( $> 4,16$  mmol/l) gemessen wird. Ist eine genetische Ursache in der Familie diagnostiziert, gilt als Grenzwert für eine weitere Diagnostik  $130$  mg/dl ( $3,38$  mmol/l).

Wenn Cholesterin und TG gleichzeitig deutlich erhöht sind (meist  $> 620 - 880$  mg/dl ( $> 7-10$  mmol/l)) besteht der V.a. eine familiäre Dysbetalipoproteinämie. Die ApoE-Genotypisierung ist i.d.R. homozygot für E2.

Bei der familiären Hyperchylomikronämie ist TG oft über  $1000$  mg/dl ( $> 11,2$  mmol/l) und das Serum milchig. Es sind monogenetische Mutationen auf sechs Genen beschrieben.

TG-Werte zwischen  $176-880$  mg/dl ( $2-10$  mmol/l) weisen auf eine polygenetische Hypertriglyceridämie hin. Ab  $880$  mg/dl ( $> 10$  mmol/l) ist das Risiko für eine Pankreatitis deutlich erhöht, aber bereits TG-Werte zwischen  $440-880$  mg/dl ( $5-10$  mmol/l) sind mit einer Pankreatitis assoziiert.

Eine Hypobetalipoproteinämie (LDL-C  $20-60$  mg/dl ( $0,5-1,5$  mmol/l)) sollte vom Spezialisten betreut werden.

### **Kontrollmessungen bei Therapie mit Lipidsenken**

Vor Therapiebeginn: Wiederholungsuntersuchung des Lipidstatus innerhalb von 1 bis 12 Wochen.

Nach Therapiebeginn bzw. bei Änderung der Dosis: Wiederholungsuntersuchung nach 8 (+/- 4) Wochen

GPT (ALT): Vor Therapiebeginn; 8-12 Wochen nach Beginn oder Dosisänderung. Wenn GOT  $> 3 \times$  ULN (ULN = Upper Limit of Normal) Therapieunterbrechung.

CK: Kontrolle vor Therapiebeginn. Therapie nur wenn CK  $< 4 \times$  ULN. Muskelschmerzen beachten. Kein generelles Monitoring. Vorgehen bei erhöhter CK unter Therapie siehe unter Literatur 1 (Seite 53).

#### Literatur:

1. [www.eas-society.org](http://www.eas-society.org) (European Atherosclerosis Society, EAS)
2. [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org) ; deutsch: [http://www.heartscore.org/de\\_DE/access-heartscore](http://www.heartscore.org/de_DE/access-heartscore)