

Herz 2017 · 42:449–458
 DOI 10.1007/s00059-017-4578-x
 Online publiziert: 29. Mai 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.



W. März^{1,2,3} · T. B. Grammer⁴ · G. Delgado¹ · M. E. Kleber¹

¹ Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie, Rheumatologie, Endokrinologie, Diabetologie), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

² Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

³ Synlab Akademie, synlab Holding Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland

⁴ Institut für Public Health, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

Angeborene Störungen im Lipoproteinstoffwechsel

Die angeborenen Störungen des Lipoproteinstoffwechsels, allen voran die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH), beweisen die ursächliche Beteiligung erhöhter Cholesterinkonzentrationen an der Entstehung der Atherosklerose. In der Praxis ist es wichtig, die primären, also genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen von solchen zu trennen, die durch Wechselwirkung wenig penetranter genetischer Prädispositionen mit Lebensstilfaktoren oder durch definierte Grunderkrankungen entstehen.

Die Fortschritte in der molekularen Diagnostik haben die Erkennung primärer Hyperlipoproteinämien (HLP) wesentlich erleichtert. Diese Übersicht fasst den Stand der Kenntnisse zur Pathogenese und Diagnostik der primären HLP zusammen. Die häufigeren sekundären HLP werden nur kurz erwähnt werden.

Diagnostisches Vorgehen

Die Differenzialdiagnostik der HLP erfolgt mit Hilfe von Laboruntersuchungen. Die Basisdiagnostik besteht in der Messung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, HDL („high-density lipoprotein“)-Cholesterin (HDL-C) und LDL („low-density lipoprotein“)-Cholesterin (LDL-C). Bei familiärer Vorbelastung kann die Messung von Lipoprotein(a) (Lp(a)) einbezogen werden. Basisdiagnostik ist indiziert bei Frauen

über 50 Jahren und bei Männern über 40 Jahren, bei Kindern, wenn in der Familie vorzeitige Atherosklerose oder Fettstoffwechselstörungen vorkommen, und jederzeit bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen [13, 57]. Das LDL-C wird heute entweder aus Gesamtcholesterin, Triglyzeriden und HDL-C nach Friedewald [20] errechnet oder „direkt“ bestimmt. Die „direkten“ Bestimmungen des LDL-C sind der Friedewald-Formel kaum überlegen.

Sekundäre HLP sind weit häufiger als primäre HLP. Sie treten auf als Folge von Adipositas, Fehlernährung, Diabetes mellitus, exzessivem Alkoholkonsum, nephrotischem Syndrom, chronischem Nierenversagen, Hypothyreose und unter der Einnahme von Medikamenten (Kontrazeptiva, Betablocker, Diuretika, Glukokortikoide, Retinoide; **Tab. 1 und 2**). Bei sekundären HLP ist die auslösende Ursache zu behandeln. Persistiert die sekundäre HLP, ist sie wie eine primäre Form zu behandeln.

An angeborene Störungen des Fettstoffwechsels ist zu denken, wenn es sich um junge Patienten handelt, die Konzentrationen des LDL-C über 190 mg/dl (4,9 mmol/l) und/oder der Triglyzeride über 200 mg/dl (2,3 mmol/l) liegen, eine sekundäre HLP ausgeschlossen werden kann oder wenn sich bei Angehörigen ebenfalls erhöhte Lipidkonzentrationen oder frühzeitige Herzinfarkte finden. Für eine primäre HLP sprechen auch das Auftreten von Xanthelasma (wenig spezifisch), Arcus lipoides, oder Xanthomen

sowie abdominelle Beschwerden (Pankreasaffektionen bei Chylomikronämie).

Störungen im Cholesterinstoffwechsel

Autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie

Etwa jeder 250. Mensch in Deutschland leidet an einer autosomal-dominanten FH [37]. Die FH geht mit einer Erhöhung von LDL im Blut und meist fortschreitender Atherosklerose einher – auch wenn keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen.

Die FH ist definiert als eine Störung im Abbau der LDL. Bei 93 % der Betroffenen liegen die verantwortlichen Mutationen im Gen des LDL-Rezeptors (LDL-R; [27, 52, 54]), bei 5 % findet man Mutationen der rezeptorbindenden Domäne des Apolipoproteins B-100 (APOB-100; [45, 47]) und bei 2 % „Gain-of-function“-Mutationen von PCSK9 („proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“; [1, 36, 68, 71–73]). PCSK9 ist eine Protease, die am zellulären Abbau von LDLR beteiligt ist. Wenn es aufgrund genetischer Veränderungen eine erhöhte Aktivität aufweist („gain of function“), werden mehr LDLR als normalerweise abgebaut. Neuerdings werden Mutationen von STAP1 („signal-transducing adaptor protein 1“) als Ursache einer FH diskutiert (**Tab. 3**; [7]).

Zwischen 5 und 10 % aller Koronarkranken unter 55 Jahren haben eine heterozygote FH (heFH; [3, 7, 77]). Das LDL-C ist mit 190–350 mg/dl

Tab. 1 Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Grunderkrankung	LDL	Triglyzeride	HDL
<i>Endokrinologie und Stoffwechsel</i>			
Hypothyreose	↑↑	↔, ↑	↔
Diabetes mellitus	↔	↑↑	↓
Akromegalie	↔	↑	↑
Wachstumshormonmangel	↑	↔	↓
Hyperkortisolismus	↑	↑	↔
Adipositas	↔	↑	↓
<i>Nierenerkrankungen</i>			
Nephrotisches Syndrom	↑↑	↑	↔
Niereninsuffizienz	↔, ↑	↑↑	↔, ↓
Nierentransplantation	↑↑	↑	↔
<i>Lebererkrankungen</i>			
Cholestase	↑	↑	↓
Hepatitis	↔, ↑	↑	↓
Leberzirrhose	↓	↓	↓
<i>Sonstige Erkrankungen</i>			
Alkoholismus	↔	↑	↑
Anorexie	↑	↔	↔, ↓

↔ normal, ↑ erhöht, ↓ vermindert
LDL „low-density lipoprotein“, *HDL* „high-density lipoprotein“

(5,2–9,1 mmol/l) etwa 2-fach oder mehr erhöht. Bei Männern mit heFH beträgt das Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) 90 % bis zum 60. Lebensjahr, bei Frauen 40 %. Das entspricht einer 12- bis 13-fachen Steigerung des Risikos [3, 77] und einer Verringerung der Lebenserwartung um etwa 15 Jahre. Die Hälfte der Verwandten ersten Grades ist ebenfalls betroffen. Patienten mit hoFH haben in der Regel ein LDL-C zwischen 600 und 1000 mg/dl (15,5 und 25,9 mmol/l). Die KHK manifestiert sich häufig im ersten Lebensjahrzehnt.

Die Indikation für eine genetische Untersuchung kann mit dem Punkteschema des Dutch Lipid Clinics Network [44, 78] gestellt werden (■ Tab. 4, www.fh-score.eu). Ab einem Punktwert von 6 ist eine molekulargenetische Untersuchung sinnvoll. Der Nachweis der verantwortlichen genetischen Variante gelingt dann in mehr als 70 % der Fälle [27].

Nur etwa ein Zehntel aller Patienten mit isolierter Erhöhung des LDL-C hat

Tab. 2 Weiterführende Diagnostik zum Ausschluss von Grunderkrankungen, die zu einer sekundären Dyslipoproteinämie führen^a

Auszuschließende Grunderkrankung	Geeignete (Labor-)Untersuchungen
Hypothyreose	TSH (ggf. zusätzlich T3, T4)
Diabetes mellitus	Glukose (nüchtern, Tagesprofil, oraler Glukosetoleranztest, evtl. HbA _{1c})
Nephrotisches Syndrom	Eiweiß im Urin, Eiweiß im Serum, Elektrophorese
Niereninsuffizienz	Kreatinin, Harnstoff
Cholestase	γ-GT, Bilirubin, alkalische Phosphatase
Hepatitis	ALAT, ASAT (evtl. Hepatitisserologie)
Leberzirrhose	ALAT, ASAT, Pseudocholinesterase, Eiweiß im Serum, Elektrophorese, Tromboplastinzeit nach Quick
Chron. Alkoholabusus	Anamnese, γ-GT, kohlenhydratdefizientes Transferrin
Anorexie	Anamnese, Gewicht

^aBei entsprechenden Hinweisen auch an Akromegalie, Wachstumshormon-Defizienz, Hyperkortisolismus, akute Porphyrrie usw. denken
TSH thyreostimulierendes Hormon, *ALAT* Alanin-Aminotransferase, *ASAT* Aspartat-Aminotransferase, *γ-GT* Gammaglutamyltranspeptidase

tatsächlich eine FH. Differenzialdiagnosen sind:

- polygene Hypercholesterinämie,
- autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (ARH),
- FKHL (■ Abb. 1),
- sekundäre Hypercholesterinämien (Hypothyreose).

Die klinische Bedeutung des Mutationsnachweises belegt eine Studie von Khera und Kollegen [36], die gezeigt haben, dass der Nachweis einer sicher pathogenen Mutation in den Genen *LDLR*, *APOB* oder *PCSK9* ein von LDL-C unabhängiger, kardiovaskulärer Risikofaktor ist [32, 36].

Weitere Gründe für die molekulare Diagnostik bei FH [37]:

- Die molekulare Diagnose verbessert die Therapietreue [75].
- Nach Identifizierung des genetischen Defekts in einer Familie können Mutationsträger unter den Angehörigen identifiziert werden (Kaskadenscreening; [22, 72]).
- Bei Patienten mit gesicherter FH wird das globale kardiovaskuläre Risiko mit Risikoalgorithmen unterschätzt. Deshalb werden asymptotische Personen mit FH auch ohne weitere Risikofaktoren als Patienten mit hohem Risiko eingestuft [13, 57].
- Aktuelle Leitlinien [57, 59] empfehlen bei FH einen Zielwert für LDL-

C von 100 mg/dl (2,6 mmol/l), bei KHK oder weiteren Risikofaktoren von 70 mg/dl (1,8 mmol/l; Klasse IIa, Evidenzgrad C). Durch Änderungen des Lebensstils und konventionelle Medikamente kann das LDL-C bei FH oft nicht ausreichend gesenkt werden. Aufgrund der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) sind die PCSK9-Antikörper Alirocumab und Evolocumab bei „gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung“ erstattungsfähig [10, 11]. Die Dokumentation einer FH mit genetischen Methoden eignet sich zur objektiven Feststellung eines „hohen Gesamtrisikos familiärer Belastung“ und kann damit die Indikation für eine Behandlung mit PCSK9-Antikörpern absichern.

Autosomal-rezessive Hypercholesterinämie

Die bisher bekannten Patienten mit ARH bieten klinisch das Bild einer homozygoten FH, wobei Eltern und Großeltern gewöhnlich normolipidämisch sind. Die Erkrankung wird durch Mutationen des LDL-R-Adapterproteins LDLRAP1 verursacht [25].

Polygene Hypercholesterinämie

Nicht bei allen Patienten, die aufgrund der klinischen Kriterien eine mögliche oder wahrscheinliche FH haben, lassen sich Mutationen der typischen Gene für FH nachweisen [14, 17, 23, 40].

Gelingt der Nachweis von Mutationen in den Genen *LDLR*, *APOB* oder *PCSK9* bei Patienten mit den klinischen Merkmalen einer FH nicht, handelt es sich nicht um eine autosomal-dominante FH, sondern in 90 % der Fälle um eine polygene Hypercholesterinämie [22, 71, 72]. Sie entsteht durch Zusammenwirken von Mutationen oder Polymorphismen (Allelfrequenzen >1 %), die für sich allein genommen das LDL-C nur wenig erhöhen, aber in der Summe einen großen Effekt haben können (■ **Abb. 1**; [21, 71, 72]).

Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie

Die FKHL ist mit einer Prävalenz von 1:100 die häufigste Form der primären HLP. Rund 10 % der Patienten mit Myokardinfarkt haben eine FKHL. Bei der FKHL sind LDL-C und/oder Triglyzeride erhöht. Xanthome machen die Diagnose unwahrscheinlich. Die Pathogenese ist unklar; vielleicht spielt eine erhöhte Produktion von VLDL („very low-density lipoprotein“) eine Rolle. Diese kann zur Hypertriglyzeridämie führen, bei Patienten mit effizienterer Lipolyse stehen hingegen erhöhte LDL-Konzentrationen im Vordergrund. Familienmitglieder mit Hypertriglyzeridämie haben vermutlich ein genauso hohes Risiko für KHK wie diejenigen mit Hypercholesterinämie. Die Vererbung ist am ehesten polygen, indem Mutationen oder Polymorphismen, die LDL-C und Triglyzeride erhöhen, zusammenkommen ([8, 29, 34, 41]; ■ **Abb. 2**).

Abetalipoproteinämie, Hypobetalipoproteinämie und Anderson-Erkrankung

Die Abetalipoproteinämie ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, bei der VLDL und LDL praktisch vollständig fehlen. Klinisch findet man:

Herz 2017 · 42:449–458 DOI 10.1007/s00059-017-4578-x

© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

W. März · T. B. Grammer · G. Delgado · M. E. Kleber

Angeborene Störungen im Lipoproteinstoffwechsel

Zusammenfassung

Die angeborenen Störungen des Fettstoffwechsels werden durch eine breite Palette von Varianten in Genen für Rezeptoren, Apolipoproteine, Enzyme, Transferfaktoren und zelluläre Cholesterintransporter verursacht. Klinisch die größte Bedeutung haben die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) und die familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL). Die FH hat eine Prävalenz von 1:250. Sie ist auf Mutationen des LDL („low-density lipoprotein“)-Rezeptors (LDLR), seltener auf Mutationen von Apolipoprotein B (APOB), PCSK9 („proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“) oder STAP-1 („signal transducing adaptor family member 1“) zurückzuführen. Die FH führt meist zu frühzeitiger Atherosklerose. Die Diagnose kann nur molekulargenetisch sicher gestellt werden. Der Nachweis von Mutationen an LDLR, APOB oder PCSK9 ist unabhängig vom Serumwert für LDL-Cholesterin ein Indikator für extrem hohes kardiovaskuläres Risiko. Die FKHL ist ebenfalls häufig (1:100) und kommt bei etwa 10 % der Patienten mit

frühem Myokardinfarkt vor. Sie entsteht durch Kombinationen von häufigen genetischen Varianten mit Wirkungen auf Triglyzeride und LDL-Cholesterin. Weitere monogene Hyperlipoproteinämien (HLP) betreffen den Abbau der Chylomikronen (familiäre Chylomikronämie) oder der „remnants“ triglyzeridreicher Lipoproteine (Typ-III-Hyperlipoproteinämie). Im Stoffwechsel der HDL sind viele erbliche Störungen bekannt. Die atherogene Wirkung dieser Defekte ist unterschiedlich. Aktuell werden Sequenzierungsmethoden der zweiten Generation angewendet, um die relevanten Gene simultan zu sequenzieren. Diese Vorgehensweise liefert kostenneutral auch weitere Informationen wie genetisches Atheroskleroserisiko und Prädisposition zur Statinunverträglichkeit.

Schlüsselwörter

Lipoproteinstoffwechsel · Familiäre Hypercholesterinämie · Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie · Atherosklerose · Next Generation Sequencing

Congenital disorders of lipoprotein metabolism

Abstract

Congenital disorders of lipid metabolism are caused by a wide range of variants of the genes for receptors, apolipoproteins, enzymes, transfer factors, and cellular cholesterol transporters. Clinically most relevant are autosomal dominant familial hypercholesterolemia (FH) and familial combined hyperlipoproteinemia (FCHL). FH has a prevalence of 1:250. It is due to mutations of the low density lipoprotein (LDL) receptor, less often to mutations of the apolipoprotein B (APOB), the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), or the signal transducing adapter family member 1 (STAP1). FH often leads to early atherosclerosis. Its diagnosis can definitely be made only by molecular genetic testing. The detection of mutations of the LDLR, APOB, or PCSK9 is an indicator for extremely high cardiovascular risk, independently of the concentration of LDL cholesterol. FCHL is also common (1:100) and is seen in about 10% of patients with early myocardial infarction.

It is produced by combinations of frequent genetic variants affecting triglycerides and LDL cholesterol. Other monogenic hyperlipoproteinemias (HLP) affect the catabolism of chylomicrons (familial chylomicronemia) or of remnants of triglyceride-rich lipoproteins (type III hyperlipoproteinemia). Multiple hereditary disorders in HDL metabolism – with a broad spectrum of clinical significance – are known. Currently, second generation sequencing methods are used to simultaneously analyze multiple disease-causing genes. This approach cost-neutrally provides additional information such as the genetic risk of atherosclerosis and predisposition to statin intolerance.

Keywords

Lipoprotein metabolism · Familial hypercholesterolemia · Familial combined hyperlipoproteinemia · Atherosclerosis · Next generation sequencing

Tab. 3 Genetische Diagnostik bei Verdacht auf angeborene Fettstoffwechselstörungen

Erkrankung	Gene	Häufigkeit
<i>Störungen im Stoffwechsel des Cholesterins und der LDL</i>		
Autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH)	<i>LDLR, APOB, PCSK9, STAP1</i>	1:250
Autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (ARH)	<i>LDLRAP1</i>	Selten
Polygene Hypercholesterinämie	12 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf LDL-C	Etwa 1:150
Familiäre kombinierte HLP	12 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf LDL-C, 11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride	Etwa 1:100
Abetalipoproteinämie	<i>MTP</i>	Selten
Hypobetalipoproteinämie, dominant	<i>PCSK9, APOE, ANGPTL3, APOB, NPC1L1</i>	Selten
Hypobetalipoproteinämie, rezessiv	<i>SAR1B</i>	Selten
Familiäre Phytosterolämie	<i>ABCG5, ABCG8, NPC1L1</i>	Selten
Zerebrotendinöse Xanthomatose	<i>CYP27A</i>	Selten
Desmosterolose	<i>DHCR24</i>	Selten
Cholesterinester-Speicherkrankheit, Wolman-Erkrankung	<i>LAL</i>	Selten
Erhöhtes Lipoprotein (a) (>20 mg/dl)	<i>LPA</i>	1:5 bis 1:10
<i>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der „remnants“ triglyzeridreicher Lipoproteine</i>		
Typ-III-Hyperlipoproteinämie	<i>APOE</i> , 11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride	1:2000
Mangel an hepatischer Lipase	<i>LIPC</i> , 11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride	Selten
<i>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine</i>		
Familiäre Chylomikronämie	<i>LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1</i>	1:1.000.000
Polygene Hypertriglyzeridämie	11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride	1:50
Lipodystrophien	21 Kandidatengene	Selten
<i>Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der HDL</i>		
Apolipoprotein-A1-Mangel	<i>APOA1</i>	Selten
Apolipoprotein-A1-assoziierte Amyloidose	<i>APOA1</i>	Selten
„Tangier disease“	<i>ABCA1</i>	Selten
LCAT-Mangel	<i>LCAT</i>	Selten
CETP-Mangel	<i>CETP</i>	Selten
Polygene Hypoalphalipoproteinämie	21 Kandidatengene	–
<i>Risikoabschätzung, Pharmakokinetik</i>		
Genetisches Herzinfarktisiko	11 Polymorphismen in Risikogenen	–
SAMS, Myopathien	14 Kandidatengene	–

LDL „low-density lipoprotein“, *LDL-C* LDL-Cholesterin, *HLP* Hyperlipoproteinämie, *HDL* „high-density lipoprotein“, *LCAT* Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, *CETP* Cholesterinestertransferprotein, *SAMS* statinassoziierte Muskelsymptome

- Fettmalabsorption,
- Akanthozytose,
- spinocerebelläre Ataxie,
- periphere Neuropathie,
- Retinitis pigmentosa,
- Myopathie.

In einigen Familien wurden Defekte des Gens für das mikrosomale Triglyzeridtransferprotein (MTP) als Ursache identifiziert.

Im Gegensatz zur Abetalipoproteinämie wird die Hypobetalipoproteinämie [58] autosomal-kodominant übertragen. LDL-C und APOB sind bei Heterozygoten auf etwa ein Viertel vermindert; die klinischen Symptome sind gering (Bauchschmerzen, Akanthozytose, Neuropathie, Steatosis hepatis). Oft sind Mutationen des *APOB*-Gens, die zur Synthese verkürzter Formen des Proteins führen, verantwortlich. „Loss-of-function“-Mutationen des Gens *PCSK9* können auch Ursache einer kodominant vererbten Hypobetalipoproteinämie sein [1, 16]. Sowohl bei der heterozygoten als auch bei der homozygoten Form sind die Betroffenen asymptomatisch [83]. Zwei verwandte Probanden mit kombinierter Hypolipidämie waren zusammengesetzt heterozygot für Mutationen des *ANGPTL3* („angiopoietin-like 3 protein“, Inhibitor von Lipasen; [51]).

Bei der rezessiven Hypobetalipoproteinämie („chylomicron retention disease“, „Anderson's disease“) kommt es zur Fettmalabsorption infolge verminderter Freisetzung von Chylomikronen aus der intestinalen Mukosa. Verantwortlich für die Erkrankung sind Defekte der *SAR1B* („secretion associated Ras related GTPase 1B“; [35]).

Familiäre Phytosterolämie

Die Phytosterolämie ist eine autosomal-rezessive Erkrankung [2, 4], die klinisch mit der FH verwechselt werden kann (Xanthome). Die Diagnose erfolgt durch Bestimmung der Pflanzensterole im Blut, deren Konzentrationen etwa 50-fach erhöht sind. Bei Kindern sind auch ausgeprägte Hypercholesterolämien bekannt.

Ursächlich sind Mutationen im *ABCG5* („ATP binding cassette subfamily G member 5“)- oder *ABCG8*-Gen,

Tab. 4 Punkteschema des Dutch Lipid Clinics Network [44, 78] zur klinischen Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer autosomal-dominanten familiären Hypercholesterinämie

Kriterium	Punkte
Familienanamnese	
Verwandter 1. Grades mit frühzeitigen kardiovaskulären Ereignissen oder LDL-C >95. Perzentile	1
Verwandter 1. Grades mit Xanthomen oder Arcus lipoides oder Kinder <18 Jahren mit LDL-C >95. Perzentile	2
Anamnese	
Frühzeitige KHK	2
Frühzeitige zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Körperliche Untersuchung → Sehnenxanthome	6
Arcus lipoides (<45 Jahre)	4
LDL-C	
>328 mg/dl (8,5 mmol/l)	8
250–328 mg/dl (6,5–8,5 mmol/l)	5
193–259 mg/dl (5,0–6,0 mmol/l)	3
155–193 mg/dl (4,0–6,0 mmol/l)	1
Genetik	
Mutationsnachweis	8
<p><i>LDL-C</i> „Low-density lipoprotein“-Cholesterin, <i>KHK</i> koronare Herzkrankheit 8 und mehr Punkte: Diagnose sehr wahrscheinlich 6 und 7 Punkte: Diagnose wahrscheinlich 3 bis 5 Punkte: Diagnose möglich Für die Berechnung des Scores werden die maximalen Punktzahlen aus jeder der Kategorien „Familienanamnese“, „Anamnese“, „Körperliche Untersuchung“, „LDL-C“ und „Genetik“ zusammengezählt Die Berechnung des Scores kann online vorgenommen werden, siehe auch http://www.fhscore.eu</p>	

die 2 Komponenten eines Steroltransporters kodieren und v. a. im Darm und in der Leber exprimiert werden [4]. Aufgabe des ABCG5/G8-Kotransporters ist es, bereits resorbierte, aber unveresterte Sterole (und das sind v. a. pflanzliche Sterole) aus der Dünndarmzelle in das Darmlumen zurückzutransportieren. Ob Phytosterole eine höhere atherogene Potenz als Cholesterin aufweisen, ist offen [26, 66, 67]: Häufig vorkommende Varianten des ABCG8 sind mit Phytosterolen und einem leicht erhöhten Herzinfarkttri-

siko assoziiert [74]. Nachdem diese aber auch mit Cholestanol (endogener Marker der Cholesterinresorption) korrelieren, könnte die beobachtete Beziehung zwischen ABCG8 und Koronarkrankheit [74] allgemein eine atherogene Wirkung einer hohen intestinalen Cholesterinresorption reflektieren [65].

Die Basistherapie bei Sitosterolämie besteht in einer an Pflanzensterolen armen Kost. Gallensäurebindende Harze und Ezetimibe senken Pflanzensterole.

Zerebrotendinöse Xanthomatose

Die Patienten haben ein moderat erhöhtes LDL-C und im Allgemeinen tendinöse Xanthome; verantwortlich sind Defekte im Gen *CYP27A1* („sterol 27 hydroxylase“; [24]). Cholestanol ist stark erhöht, die Bildung der Gallensäure Chenodesoxycholsäure ist vermindert. Es entwickeln sich neurologische Ausfallerscheinungen bis hin zu schweren Ataxien. Die Behandlung erfolgt mit Chenodesoxycholsäure [49] und Statinen.

Desmosterolose

Die Patienten haben aufgrund von Defekten im *DHCR24* („24-dehydrocholesterol reductase“-Gen) hohe Plasmaspiegel von Desmosterol. Sie können bereits in der Kindheit erhebliche neurologische Funktionsstörungen entwickeln. Die Therapie erfolgt mit Statinen [5, 63].

Mangel an lysosomaler saurer Lipase

Beim Mangel an lysosomaler saurer Lipase („lysosomal acid lipase“, LIPA) kommt es zur Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in vielen Organen [60, 79]. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt.

Es gibt 2 Verlaufsformen, nämlich die infantile (Wolman-Krankheit) und die adulte Form (Cholesterinester-Speicherkrankheit). Unbehandelt überleben Kinder mit Wolman-Krankheit kaum das erste Lebensjahr. Bei der adulten Verlaufsform findet man eine Hepatomegalie, erhöhte Leberenzyme, hohes LDL-C, hohe Triglyzeride und niedri-

ges HDL-C. Auch beim *LIPA*-Gen sind häufig vorkommende Varianten mit einem leicht, aber genomweit signifikant erhöhten Herzinfarkttrisiko assoziiert [80].

Die Lebenserwartung hängt von der Schwere des Enzymdefekts ab. Die Diagnose wird durch Messung der Enzymaktivität in Zellen des peripheren Blutes und in Fibroblasten und/oder den Nachweis von Mutationen im *LIPA*-Gen gestellt. Die klassische Behandlung wird neuerdings durch eine Langzeitenzymersatztherapie (Sebelipase alpha) ergänzt.

Erhöhtes Lipoprotein(a)

Lp(a) ist ein Komplex aus LDL und Apolipoprotein(a) [38]. Die Konzentration des Lp(a) ist genetisch determiniert und schwankt interindividuell in weiten Grenzen. Die Funktion des Lp(a) ist unklar. Lp(a) ist ein unabhängiger und kausaler Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose [15, 18, 55].

Die Bestimmung Lp(a) ist v. a. bei Personen mit „intermediärem“ kardiovaskulärem Risiko aufgrund gängiger Prognosemodelle (SCORE, Framingham) oder bei Patienten mit frühzeitiger KHK und bei deren Angehörigen indiziert [13, 38, 55, 57]. Eine medikamentöse Senkung des Lp(a) ist schwierig. Bei schwerer, progredienter Koronarkrankheit und ansonsten gut eingestellten Lipiden kann die Elimination des Lp(a) mittels LDL-Apherese erwogen werden. In jedem Fall aber sollten bei hohem Lp(a) (>30 mg/dl) die Therapieziele für „konventionelle“ Risikofaktoren (LDL-C, Blutdruck) strenger definiert werden.

Störungen im Stoffwechsel der „remnants“ triglyzeridreicher Lipoproteine

Typ-III-Hyperlipoproteinämie

Klinische Charakteristika sind Exantheme der Handlinien, tuberöse oder tuberoeruptive Xanthome. Bei der familiären Typ-III-HLP akkumulieren die „remnants“ der triglyzeridreichen Lipoproteine im Plasma. Cholesterin und Triglyzeride sind auf Konzentrationen zwischen 300 und 600 mg/dl (3,4 und

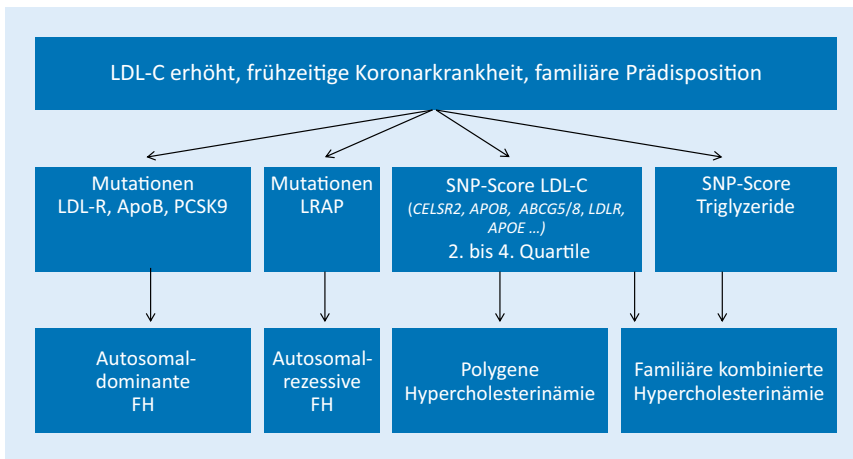


Abb. 1 ▲ Systematik genetisch bedingter Erhöhungen von „Low-density-lipoprotein“-Cholesterin (LDL-C): Die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine Störung im Abbau der LDL als Folge von Mutationen in den Genen für den LDL-Rezeptor (LDLR), Apolipoprotein B (APOB) und PCSK9 („proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“). Die sehr seltene autosomal-rezessive FH ist auf Mutationen im Gen des LDLR-Adapterproteins (LRAP) zurückzuführen [25]. Gelingt bei klinischem Verdacht auf FH und nach Ausschluss einer sekundären Erhöhung des LDL-C der Nachweis einer Mutation in diesen Genen nicht, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine polygene Hypercholesterinämie [71, 72]. Sie kommt durch Zusammentreffen genetischer Polymorphismen mit Einfluss auf das LDL-C zustande. Die familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL) ist ebenfalls häufig (1:100) und kommt bei bis zu 10% der Patienten mit frühem Myokardinfarkt vor. In den betroffenen Familien trifft man unterschiedliche Lipoproteinphänotypen an; LDL-C und/oder Triglyzeride sind erhöht. Die FKHL ist polygen vererbt und entsteht durch variable Kombinationen von SNPs („single nucleotide polymorphisms“) mit Wirkungen auf Triglyzeride und LDL-C ([71]; *CELSR2* „cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2“, *ABCG5/8* „ATP-binding cassette sub-family G member 5/8“, *APOE* Apolipoprotein E)

6,8 mmol/l) erhöht. Die Lipoproteinelektrophorese zeigt eine breite β -Bande. Das LDL-C ist typischerweise niedrig. Die Störung manifestiert sich etwa nach dem 20. Lebensjahr. Patienten mit Typ-III-HLP haben ein deutlich erhöhtes Atheroskleroserisiko [19].

Bei mehr als 90 % der Patienten ist der APOE-Phäno- bzw. -Genotyp 2/2. Aber höchstens jeder 20. APOE2/2-Homozygote entwickelt eine Typ-III-HLP. Man nimmt an, dass die Manifestation durch zusätzliche, krankheitsauslösende Faktoren exogener (Alter, Adipositas, Insulinresistenz, Hypothyreose) und anderer genetischer Faktoren (siehe Abschnitt „Polygene Hypertriglyzeridämie“) gefördert wird.

Patienten mit rezessiver Typ-III-HLP sprechen gut auf eine lipidmodifizierte Diät an. Die Pharmakotherapie erfolgt in erster Linie mit Fibraten, auch Statine können versucht werden.

Mangel an hepatischer Lipase

Es sind nur wenige Fälle von familiärem Mangel an hepatischer Lipase (LIPC) be-

kannt. Cholesterin und Triglyzeride sind erhöht. Eruptive und palmare Xanthome können vorkommen. Das Lipoproteinmuster hat Ähnlichkeit mit dem der Typ-III-HLP.

Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine

Familiäre Chylomikronämie

Die Chylomikronämie ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung im Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine. Im Nüchternplasma der Patienten findet man Chylomikronen, die Triglyzeride sind erhöht. Meist wird die Diagnose im Kindesalter aufgrund rezidivierender Pankreatitiden, eruptiver Xanthome, Hepatosplenomegalie und einer Lipaemia retinalis gestellt.

Ursachen sind Mutationen der Lipoproteinlipase (LPL) sowie von APOC2 (Kofaktor der LPL; [53]), GPIHBP1 („glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1“) [81], APOA5 (Kofaktor der

LPL) und LMF1 („lipase maturation factor 1“). Heterozygote Träger von Mutationen der LPL haben verminderte Enzymaktivitäten und leicht erhöhte Triglyzeride.

Die Therapie ist diätetisch. Maßnahmen bei akutem Chylomikronämiesyndrom umfassen

- absolute Nahrungskarenz,
- hypokalorische Infusionstherapie,
- Ausschalten der Auslöser (Alkohol, Östrogene),
- 5000 IE Heparin pro 12 h. Plasmaaustausch.

Eine Gentherapie zur Substitution der LPL (Alipogene tiparvovec) ist in Europa zugelassen.

Polygene Hypertriglyzeridämie

Bei Erwachsenen ist die Hypertriglyzeridämie häufig Folge genetischer Polymorphismen und seltener Varianten in Genen des Triglyzeridstoffwechsels, darunter *APOA5*, *LPL*, *APOC3*, *ANGPTL4*, *APOB*, *GCKR* („glucokinase regulator“) und *MLXIPL* („MLX interacting protein-like“; [8, 29, 30, 34, 41, 69]). Die Triglyzeridkonzentrationen liegen zwischen 200 und 500 mg/dl (2,3 und 5,7 mmol/l). LDL-C und HDL-C sind niedrig. Die individuelle Ausprägung der Stoffwechselstörung wird durch Geschlecht, Alter, Ernährung, Insulinresistenz, Steatosis hepatis, Alkohol, Nierenfunktion oder Einnahme von Hormonen (Östrogene erhöhen die Triglyzeride) moduliert. Häufige Varianten in den Genen *LPL*, *APOA5*, *APOC3* und *ANGPTL4* sind auch mit einem leicht, aber genomweit signifikant erhöhten Herzinfarkttrisiko assoziiert [69].

Von der FKHL wird die Störung dadurch abgegrenzt, dass in den betroffenen Familien Erhöhungen des LDL-C nicht vorkommen. Das Atheroskleroserisiko ist erhöht. Die Behandlung erfolgt diätetisch und umfasst Alkoholrestriktion und den Verzicht auf Östrogene. Als Medikamente kommen Omega-3-Fettsäuren oder Fibrate in Betracht.

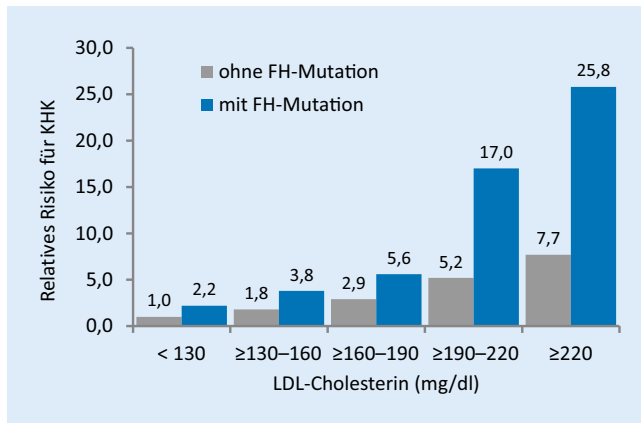


Abb. 2 ▲ Nachweis von FH (familiäre Hypercholesterinämie)-Mutationen und Koronarrisiko: Von 20.485 Personen ohne koronare Herzkrankheit (KHK) hatten 1386 (6,7 %) ein LDL-C („Low-density-lipoprotein“-Cholesterin) über 190 mg/dl (4,9 mmol/l); 24 dieser Personen hatten Mutationen in den Genen *LDLR*, *APOB* oder *PCSK9*. Im Vergleich zu Personen mit LDL-C-Werten unter 130 mg/dl (3,4 mmol/l) ohne Mutation hatten Personen mit LDL-C-Werten über 190 mg/dl (Mittelwert 203 mg/dl) ein 6-fach erhöhtes Risiko für KHK. Bei LDL-C-Werten über 190 mg/dl (Mittelwert 205 mg/dl) und nachgewiesener FH-Mutation war hingegen das Risiko 22-fach erhöht. Auch bei LDL-C-Konzentrationen unter 190 mg/dl erhöhte das Vorliegen pathogener Mutationen das Risiko etwa 2-fach [36]

Lipodystrophiesyndrome

Die genetisch heterogenen Lipodystrophien können mit ausgeprägten Erhöhungen der Triglyzeride bis hin zur Chylomikronämie und Entwicklung einer Pankreatitis einhergehen. Ihr gemeinsames Merkmal ist ein Mangel an Fettgewebe, der generalisiert oder partiell auftritt und genetisch bedingt oder erworben sein kann. Lipodystrophiesyndrome sind häufig mit hormonellen und metabolischen Störungen und Komorbiditäten assoziiert, die von Subtyp, Ausmaß des Fettabbaus, Alter und Geschlecht abhängen [9]. Die genetische Diagnostik und Differenzierung bedienen sich der simultanen Sequenzierung der 21 bekannten Kandidatengene.

Dyslipoproteinämien mit niedriger Konzentration der HDL

Niedriges HDL-C findet man oft gemeinsam mit hohen Triglyzeriden, auch bei primären HLP wie der familiären Chylomikronämie, der familiären Hypertriglyzeridämie und der FKHL. Es gilt heute als fraglich, ob eine niedrige Konzentration der HDL ursächlich für Atherosklerose ist. In jedem Fall ist HDL-C aber ein Marker für ein erhöhtes kardiovas-

kuläres Risiko und das Vorliegen direkt proatherogener Lipoproteine [46].

Monogene, rezessive HDL-Mangelkrankungen sind selten. Klinische Symptome des autosomal-rezessiven, kompletten *LCAT* (Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase)-Mangels sind Hornhauttrübung, Anämie und Proteinurie. Das Atheroskleroserisiko von Mutationsträgern ist kaum erhöht [12]. Bei einigen Patienten wird der Verlauf der Erkrankung von der sich entwickelnden Niereninsuffizienz bestimmt. Diagnostisch verwertbar ist ein abnorm niedriges Verhältnis von Cholesterinestern zu freiem Cholesterin. Als Fischaugenkrankheit bezeichnet man eine partielle *LCAT*-Defizienz (verminderte *LCAT*-Aktivität nur gegenüber exogenen Lipoproteinsubstraten). HDL-C ist auf etwa 10 % der Norm vermindert, das Verhältnis von Cholesterinestern zu freiem Cholesterin ist leicht reduziert.

Die autosomal-rezessive Tangier-Erkrankung ist klinisch durch große, gelb gefärbte Tonsillen, Hepatosplenomegalie, periphere Neuropathie und fast nicht nachweisbares HDL-C gekennzeichnet. Der Abtransport von Cholesterin aus Zellen ist als Folge von Mutationen im Gen des *ABCA1* („ATP-binding cassette A1“-Transporters gestört [6, 62]. Patienten mit Tangier-Krankheit haben oft auch ein niedriges LDL-C, was den

atherogenen Effekt des niedrigen HDL-C abschwächen könnte [64].

Homozygote „Nonsense“-Mutationen im *APOA1*-Gen wurden als Ursache von HDL-Mangel bei Patienten mit ausgeprägter Xanthomatose und frühzeitiger Atherosklerose gefunden.

Heterozygote Mutationen in den Genen für *APOA1*, *ABCA1* oder *LCAT* können zu niedrigem HDL-C führen [64]. Ob sie auch das Atheroskleroserisiko erhöhen, ist unklar [50]. Einige Mutationen im *APOA1* wurden mit erhöhtem Herzinfarktrisiko assoziiert [31], eine andere – *APOA1* (Milano) – dagegen mit einem erniedrigten Risiko. Bestimmte Mutationen im *APOA1*-Gen verursachen eine familiäre Amyloidose.

Die meisten Patienten mit einem Mangel an Cholesterinestertransferprotein (CETP) haben sehr hohe Konzentrationen an HDL-C. In klinischen Studien senkten 3 Hemmstoffe des CETP die Rate kardiovaskulärer Ereignisse nicht, ein Hemmstoff (Anacetrapib) wird noch untersucht. Wir haben bei niedrigen CETP-Konzentrationen im Blut trotz hohen HDL-C sogar eine leicht erhöhte kardiovaskuläre Mortalität beobachtet [61].

Erst neuerdings wurden Mutationen des SR-BI („scavenger receptor B1“) beschrieben, die mit deutlich erhöhtem HDL-C und erhöhtem kardiovaskulären Risiko einhergehen [43, 76, 82]. Ein hohes HDL-C schützt daher nicht in jedem Fall vor Atherosklerose.

Statinassoziierte Muskelbeschwerden (SAMS)

Muskelsymptome sind die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung der Therapie mit Statinen und führen oft dazu, dass die Behandlung abgesetzt wird [39, 48, 70]. In randomisierten klinischen Studien liegen die Häufigkeiten von Muskelbeschwerden in den Placebo- und Verumgruppen eng beieinander; in Registerstudien werden die Inzidenzraten mit 10–30 % der Behandelten angegeben.

Genomweite Analysen haben eine enge Assoziation zwischen einem Polymorphismus des *SLCO1B1* („solute carrier organic anion transporter 1B1“, c.521T>C, p.V174A) und der Häufigkeit

von SAMS unter Simvastatin festgestellt [42, 56]. Heterozygote Träger der Genvariante haben ein 4,5-fach, homozygote ein 17-fach erhöhtes Risiko für eine Myopathie unter Simvastatin.

Die Einnahme von Statinen kann dazu führen, dass vorbestehende, milde Myopathien symptomatisch werden. Eine verzögerte Remission von SAMS nach Absetzen des Statins kann dabei hinweisend sein. Mögliche Grunderkrankungen sind u. a. Gykogenphosphorylasemangel, CPT(Carnitin-Palmitoyl-Transferase)-II-Mangel, Myoadenylatdesaminasemangel und maligne Hyperthermie [39, 48, 70].

Paneldiagnostik mit Sequenzierungsmethoden der zweiten Generation

Seit vielen Jahren erfolgt die molekulargenetische Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen mit der Sequenzierungsmethode nach Sanger. Da die Kapazität dieser Methode auch mit modernen Geräten begrenzt ist, mussten bislang anhand der klinischen Situation und der Lipidkonstellation diejenigen Gene für die Sequenzierung ausgewählt werden, in denen Mutationen am wahrscheinlichsten waren. Bei negativen Befunden wurden weitere Gene in die Suche eingeschlossen. Sequenzierungsmethoden der zweiten Generation („next generation sequencing“, NGS) erlauben es nun, ohne wesentliche Mehrkosten simultan ganze Gruppen relevanter Gene zu sequenzieren [28, 33]. Da nicht selten Defektvarianten in verschiedenen Genen in Kombination die Ausprägung des klinischen Phänotyps bestimmen, genetische Polymorphismen die Effekte schwerwiegender Mutationen modulieren und andererseits Mutationen an denselben Genen unterschiedliche Phänotypen verursachen, liefert die simultane Analyse mehrerer Gene umfassende differenzialdiagnostische Informationen.

Fazit für die Praxis

- Angeborene Störungen des Lipoproteinstoffwechsels beweisen die ursächliche Beteiligung erhöhter

Cholesterinkonzentrationen an der Entstehung der Atherosklerose.

- In der Praxis ist es wichtig, die primären (d. h. genetisch bedingten) Fettstoffwechselstörungen von denjenigen zu trennen, die durch Wechselwirkung wenig penetranter genetischer Prädispositionen mit Lebensstilfaktoren oder durch definierte Grunderkrankungen entstehen.
- Die Fortschritte in der molekularen Diagnostik haben die Erkennung primärer Hyperlipoproteinämien wesentlich erleichtert.
- Sequenzierungsmethoden der zweiten Generation („next generation sequencing“) erlauben es, ohne wesentliche Mehrkosten simultan ganze Gruppen relevanter Gene zu sequenzieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. W. März
Synlab Akademie, synlab Holding Deutschland GmbH
P5,7, 68167 Mannheim, Deutschland
winfried.maerz@synlab.com

Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. März erhält Unterstützung und Honorare von Siemens Diagnostics, Aegerion Pharmaceuticals, Amgen, AstraZeneca, Danone, Sanofi/Genzyme, Pfizer, BASF, Numares AG, Honorare von Berlin-Chemie, MSD, Sanofi, Synageva, Abbott Diagnostics; Beschäftigungsverhältnis: Synlab Holding Deutschland GmbH. T.B. Grammer, G. Delgado und M.E. Kleber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al (2003) Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34:154–156
2. Beatty TH, Kwiterovich PO Jr., Khoury MJ et al (1986) Genetic analysis of plasma sitosterol, apoprotein B, and lipoproteins in a large Amish pedigree with sitosterolemia. *Am J Hum Genet* 38:492–504
3. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al (2012) Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3956–3964
4. Berge KE, Tian H, Graf GA et al (2000) Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 290:1771–1775
5. Bjorkhem I, Leoni V, Meaney S (2010) Genetic connections between neurological disorders and cholesterol metabolism. *J Lipid Res* 51:2489–2503
6. Bodzioch M, Orso E, Klucken J et al (1999) The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 22:347–351
7. Braenne I, Kleinecke M, Reiz B et al (2016) Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet* 24:191–197
8. Brahm AJ, Hegele RA (2016) Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 27:131–140
9. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT et al (2016) The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:4500–4511
10. Bundesausschuss G (2016) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab. 4. August 2016
11. Bundesausschuss G (2016) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab. BAnz AT 12. Aug. 2016 B1
12. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnuovo S et al (2009) Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient atheroprotection in humans. *Circulation* 120:628–635
13. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 253:281–344
14. Civeira F, Ros E, Jarauta E et al (2008) Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 102:1187–1193.e1
15. Clarke R, Pedersen JF, Hopewell JC et al (2009) Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 361:2518–2528
16. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH et al (2006) Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 354:1264–1272
17. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH et al (2005) The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis* 180:155–160

18. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al (2009) Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 302:412–423
19. Feussner G, Feussner V, Hoffmann MM et al (1998) Molecular basis of type III hyperlipoproteinemia in Germany. *Hum Mutat* 11:417–423
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499–502
21. Futema M, Plagnol V, Li K et al (2014) Whole exome sequencing of familial hypercholesterolemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. *J Med Genet* 51:537–544
22. Futema M, Shah S, Cooper JA et al (2015) Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 61:231–238
23. Futema M, Whittall RA, Kiley A et al (2013) Analysis of the frequency and spectrum of mutations recognised to cause familial hypercholesterolemia in routine clinical practice in a UK specialist hospital lipid clinic. *Atherosclerosis* 229:161–168
24. Gallus GN, Dotti MT, Federico A (2006) Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* 27:143–149
25. Garcia CK, Wilund K, Arca M et al (2001) Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 292:1394–1398
26. Genser B, Silbernagel G, De Backer G et al (2012) Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 33:444–451
27. Grenkowitz T, Kassner U, Wuhle-Demuth M et al (2016) Clinical characterization and mutation spectrum of German patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 253:88–93
28. Hegele RA, Ban MR, Cao H et al (2015) Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 26:103–113
29. Hegele RA, Ban MR, Hsueh N et al (2009) A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 18:4189–4194
30. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al (2014) The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:655–666
31. Hovingh GK, Brownlie A, Bisoendial RJ et al (2004) A novel apoA-I mutation (L178P) leads to endothelial dysfunction, increased arterial wall thickness, and premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 44:1429–1435
32. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al (2006) Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43:943–949
33. Johansen CT, Dube JB, Loyzer MN et al (2014) LipidSeq: a next-generation clinical resequencing panel for monogenic dyslipidemias. *J Lipid Res* 55:765–772
34. Johansen CT, Hegele RA (2011) Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol* 22:247–253
35. Jones B, Jones EL, Bonney SA et al (2003) Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet* 34:29–31
36. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al (2016) Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 67:2578–2589
37. Klose G, Laufs U, März W et al (2014) Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111:523–529
38. Kostner KM, März W, Kostner GM (2013) When should we measure lipoprotein (a)? *Eur Heart J* 34:3268–3276
39. Laufs U, Scharnagl H, Halle M et al (2015) Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 112:748–755
40. Leren TP, Finborud TH, Manshaas TE et al (2008) Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet* 11:26–35
41. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA (2015) Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev* 36:131–147
42. Link E, Parish S, Armitage J et al (2008) SLC10B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 359:789–799
43. Ljunggren SA, Levels JH, Hovingh K et al (2015) Lipoprotein profiles in human heterozygote carriers of a functional mutation P297S in scavenger receptor class B1. *Biochim Biophys Acta* 1851:1587–1595
44. Marks D, Thorogood M, Neil HA et al (2003) A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 168:1–14
45. März W, Baumstark MW, Scharnagl H et al (1993) Accumulation of ‘small dense’ low density lipoproteins in a homozygous patient with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogenous interaction of LDL-subfractions with the LDL receptor. *J Clin Invest* 92:2922–2933
46. März W, Kleber ME, Scharnagl H et al (2017) Clinical importance of HDL cholesterol. *Herz* 42(1):58–66
47. März W, Ruzicka V, Pohl T et al (1992) Familial defective apolipoprotein B-100: mild hypercholesterolemia without atherosclerosis in a homozygous patient. *Lancet* 340:1362
48. März W, Scharnagl H, Laufs U (2016) Statin-assoziierte Muskelbeschwerden: Mythos oder Wirklichkeit? *Herzmedizin* 2016:13–19
49. Mignarri A, Magni A, Del Puppo M et al (2016) Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis* 39:75–83
50. Modesto KM, Dispenzieri A, Gertz M et al (2007) Vascular abnormalities in primary amyloidosis. *Eur Heart J* 28:1019–1024
51. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R et al (2010) Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 363:2220–2227
52. Nauck MS, Köster W, Dörfer K et al (2001) Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in German patients with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 18:165–166
53. Nauck MS, Nissen H, Hoffmann MM et al (1998) Detection of mutations in the apolipoprotein CII gene by denaturing gradient gel electrophoresis. Identification of the splice site variant apolipoprotein CII-Hamburg in a patient with severe hypertriglyceridemia. *Clin Chem* 44:1388–1396
54. Nauck MS, Scharnagl H, Nissen H et al (2000) FH-Freiburg: a novel missense mutation (C317Y) in growth factor repeat A of the low density lipoprotein receptor gene in a German patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 151:525–534
55. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al (2010) Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31:2844–2853
56. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ et al (2006) SLC10B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 16:873–879
57. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37:2315–2381
58. Putz-Bankuti C, Datz C, März W et al (2006) Clinical-pathological conference series from the Medical University of Graz: case no. 131: elevated transaminases in a 30-year-old male. *Wien Klin Wochenschr* 118:769–775
59. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32:1769–1818
60. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D et al (2014) Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 235:21–30
61. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P et al (2010) Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 121:366–374
62. Rust S, Rosier M, Funke H et al (1999) Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 22:352–355
63. Schaaf CP, Koster J, Katsonis P et al (2011) Desmosterolosis-phenotypic and molecular characterization of a third case and review of the literature. *Am J Med Genet A* 155A:1597–1604
64. Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF (2010) Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 21:289–297
65. Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B et al (2013) High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 62:291–299
66. Silbernagel G, Fauler G, Hoffmann MM et al (2010) The associations of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with all-cause and cardiovascular mortality. *J Lipid Res* 51:2384–2393
67. Silbernagel G, Fauler G, Renner W et al (2009) The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease. *J Lipid Res* 50:334–341
68. Soutar AK, Naoumova RP (2007) Mechanisms of disease: genetic causes of familial hyper-

cholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:214–225

69. Stitzel NO, Stirrups KE, Masca NG et al (2016) Coding variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the risk of coronary disease. *N Engl J Med* 374:1134–1144

70. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al (2015) Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 36:1012–1022

71. Talmud PJ, Futema M, Humphries SE (2014) The genetic architecture of the familial hyperlipidaemia syndromes: rare mutations and common variants in multiple genes. *Curr Opin Lipidol* 25:274–281

72. Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al (2013) Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 381:1293–1301

73. Taylor A, Wang D, Patel K et al (2010) Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet* 77:572–580

74. Teupser D, Baber R, Ceglarek U et al (2010) Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 3:331–339

75. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Van Dam MJ et al (2003) Long-term compliance with lipid-lowering medication after genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 163:65–68

76. Vergeer M, Korporaal SJ, Franssen R et al (2011) Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans. *N Engl J Med* 364:136–145

77. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al (2008) Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 337:a2423

78. Walma EP, Wiersma TJ (2006) NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiäre hypercholesterolemie. *Huisarts Wet* 49:202–204

79. Wierzbicka-Rucinska A, Janczyk W, Lugowska A et al (2016) Diagnostic and therapeutic management of children with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Review of the literature and own experience. *Dev Period Med* 20:212–215

80. Wild PS, Zeller T, Schillert A et al (2011) A genome-wide association study identifies LIPA as a susceptibility gene for coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 4:403–412

81. Young SG, Davies BS, Voss CV et al (2011) GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 52:1869–1884

82. Zononi P, Khetarpal SA, Larach DB et al (2016) Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science* 351:1166–1171

83. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA et al (2006) Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 79:514–523

Studie: Auch kurzfristige Steroidtherapie erhöht die Risiken

Die kurzfristige Verordnung von oralen Steroiden, die aufgrund der raschen Symptomlinderung eine beliebte Therapie auch bei vielen akut entzündlichen Erkrankungen ist, zog in einer retrospektiven Kohortenstudie einen signifikanten Anstieg von Sepsiserkrankungen, venösen Thromboembolien und Knochenbrüchen nach sich.

Die langfristigen Folgen einer Steroidbehandlung sind hinlänglich bekannt. Infektionen, venöse Thromboembolien, avaskuläre Nekrosen und Frakturen gehören ebenso dazu wie Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertension und Osteoporose, die das iatrogene Cushing-Syndrom umschreiben. Die kurzfristige Therapie von Steroiden über wenige Tage wird von den meisten Ärzten als sicher betrachtet, obwohl Studien negative Auswirkungen auf die Immunabwehr und den Knochenstoffwechsel dokumentiert haben. Von 1,5 Millionen US-Privatversicherten im Alter von 18 bis 64 Jahren, deren Daten Akbar Waljee von der Universität von Michigan in Ann Arbor und Mitarbeiter ausgewerteten, hatten 327.452 Versicherte, also mehr als jeder fünfte, innerhalb von drei Jahren mindestens einmal als ambulante Patienten kurzfristig Steroide verschrieben bekommen. Die mediane Dauer der Behandlung betrug sechs Tage und die mediane Dosis 20 mg/die Prednisolon-Äquivalent (die beliebteste Verordnung ist ein „dosepak“ mit Methylprednisolon für sechs Tage, das fast der Hälfte der Patienten verordnet wurde). Die Verordnung blieb in den meisten Fällen ohne Folgen. Aber 170 der 327.452 Patienten (0,05 Prozent) erkrankten fünf bis 90 Tage nach der Verordnung an einer Sepsis. Bei 472 Patienten (0,14 Prozent) kam es während der gleichen Zeit zu einer venösen Thromboembolie, 1.657 Patienten (0,51 Prozent) erlitten einen Knochenbruch. Unter den 1.221.493 Versicherten, die keine Steroide erhalten hatten, erkrankten deutlich weniger Patienten an einer dieser drei Erkrankungen.

zeitsteroids um den Faktor 5,30 (95-Prozent-Konfidenzintervall 3,80 bis 7,41) signifikant erhöht war. Für die venöse Thromboembolie betrug die IRR 3,33 (2,78–3,99) und für Knochenbrüche 1,87 (1,69–2,07). Passend zu der Vermutung einer Arzneimittelkomplikation ist, dass die IRR im Zeitraum 31 bis 90 Tage abgeschwächt war. Die Autoren ermitteln eine IRR von 2,91 (2,05–4,14) für die Sepsis, eine IRR von 1,44 (1,19–1,74) für die venöse Thromboembolie und eine IRR von 1,40 (1,29–1,53) für Knochenbrüche. Auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung war ansatzweise erkennbar. Schließlich verglichen die Autoren Patienten mit der gleichen Erkrankung. In jeder Indikationsgruppe kam es bei den Patienten, die orale Steroide erhalten hatten, in den ersten 30 Tagen signifikant häufiger zu Sepsis, venösen Thromboembolien oder Knochenbrüchen. Obwohl retrospektive Untersuchungen fehleranfällig sind, hat Waljee aufgrund der konsistenten Ergebnisse in den unterschiedlichen Analysen keine Zweifel, dass die Komplikationen Folge der Steroidbehandlung sind. Die Komplikationen waren zwar insgesamt selten, ihre Folgen für die Patienten jedoch gravierend. Die Ärzte sollten deshalb wissen, dass Steroide auch bei einer kurzfristigen Verordnung nicht ohne Risiken sind, meint Waljee. Sie sollten nicht von dem Grundsatz abweichen, stets die niedrigste effektive Dosis für einen möglichst kurzen Zeitraum zu verordnen.

**Quelle: Deutsches Ärzteblatt
(www.aerzteblatt.de)**

So wenig und so kurz wie möglich

Die Forscher verglichen die Inzidenz der drei Komplikationen an den Tagen 5 bis 30 und an den Tagen 31 bis 90 nach Behandlungsbeginn mit einer gleichlangen Phase vor der Verordnung der Steroide. Diese „Self-Controlled-Cases Series“-Methode (SCCS) ergab, dass die Inzidenzrate (IRR) für eine Sepsis im ersten Monat nach der Verordnung des oralen Kurz-

basierend auf: BMJ (2017) 357: j1415