

Hohes Cholesterin: Wann therapieren?

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Klinik für Innere Medizin III Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar

Cholesterin ist ein Fett (Lipid) und ein wichtiger Bestandteil der Membranen, der äußeren Umhüllung von Zellen. Darüber hinaus ist es unverzichtbar für viele Stoffwechselprozesse, beispielsweise für die Bildung von Hormonen. Zu viel Cholesterin im Blut und in der Gefäßwand führt jedoch zu ernsthaften Gesundheitsschäden und vorzeitiger Sterblichkeit durch Gefäßverkalkungen (Arteriosklerose) und ihren Folgen. Dies sind insbesondere Herzinfarkte, Schlaganfälle und Durchblutungsstörungen. Zu den wichtigsten Blutfetten gehören auch die Triglyceride. Triglyceride sind die Hauptbestandteile von Fetten, die wir über den Darm aus der Nahrung aufnehmen, und wichtige Energielieferanten. Cholesterin wird dagegen zu rund 80 % von unserem Körper selbst gebildet, nur der kleinere Teil wird mit der Nahrung aufgenommen. Ein entscheidendes Organ für den Cholesterinstoffwechsel ist die Leber. Hier wird Cholesterin hauptsächlich hergestellt, und die Leber reguliert über spezielle Rezeptoren auf den Leberzellen, den LDL-Cholesterin-Rezeptoren, die Konzentration von Cholesterin im Blutkreislauf.

Triglyceride und Cholesterin sind in wässrigen Flüssigkeiten, wie z. B. dem Blut, nicht löslich. Daher werden sie in kleine Partikel, sogenannte Lipoproteine, verpackt und transportiert. Lipoproteine bestehen aus Fett und verschiedenen Eiweißen (Proteine). Die große Gruppe der sehr unterschiedlichen Lipoproteine wird grob nach ihrer Dichte eingeteilt. Im Hinblick auf Gefäßkrankungen kommt den Low Density Lipoproteinen (LDL) eine zentrale krankmachende Bedeutung zu.

Die aktuellen Therapieempfehlungen der medizinischen Fachgesellschaften, wie z. B. der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, haben in erster Linie das Ziel, das LDL-Cholesterin zu senken. Dies ist durch folgende wissenschaftliche Erkenntnisse begründet: Bevölkerungsbezogene (epidemiologische) Studien zeigen, dass die Höhe des LDL-Cholesterins direkt mit dem Herzinfarktrisiko und der Sterblichkeit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden ist.

Aktuelle genetische Untersuchungen belegen, dass eine familiäre Veranlagung zu niedrigen LDL-Cholesterinspiegeln das Herz-Kreislauf-Risiko senkt, während eine familiäre Veranlagung zu hohem LDL-Cholesterin das Risiko erhöht.

Die wissenschaftliche Forschung hat auf molekularer und zellulärer Ebene zeigen können, wie das LDL-Cholesterin Gefäßverkalkungen (Arteriosklerose) verursacht und Ablagerungen in den Gefäßen (Plaques) begünstigt. LDL-Cholesterin ist eine Ursache für die Arteriosklerose. Ohne LDL-Cholesterin kann keine Plaque entstehen.

Es ist sehr gut dokumentiert, dass eine LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen zu einer parallelen Verringerung des Herz-Kreislauf-Risikos führt.

Auch die Senkung des LDL-Cholesterins ohne Statine kann das Herz-Kreislauf-Risiko reduzieren.

Wie hoch darf der LDL-Wert im Blut sein?

Das Ziel einer Behandlung ist grundsätzlich nicht, eine Zahl auf einem Laborzettel zu verändern, sondern Herzinfarkt und Schlaganfall zu verhindern. Wie sehr das Risiko vermindert werden kann, hängt wesentlich von 3 Faktoren ab:

- Erstens: Entscheidend ist, wie hoch das gesamte Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei einem Menschen ist. Dies wird neben dem Lebensalter und dem Geschlecht durch Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes und andere Faktoren beeinflusst. Je höher das Gesamtrisiko ist, desto mehr Herzinfarkte und Schlaganfälle können durch eine Cholesterinsenkung vermieden werden.
- Zweitens: Je höher die LDL-Cholesterinwerte sind, desto mehr Herzinfarkte können durch Senkung des LDL-Cholesterins verhindert werden. Dabei zeigen aktuelle Studien, dass es wichtig ist, hohes LDL-Cholesterin so früh wie möglich, bei besonders betroffenen Personen bereits ab dem Kindesalter, zu behandeln. Entscheidend für Gefäßverkalkung ist, wie lange die Gefäßinnenwand erhöhten Cholesterinwerten ausgesetzt ist.

- Drittens: Je stärker das LDL-Cholesterin gesenkt wird, desto mehr wird das Risiko eines Herzinfarkts verringert. Wissenschaftlich am besten gesichert ist die Verringerung des Risikos für die Statine. Diese werden daher übereinstimmend von allen Fachgesellschaften als Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Welche LDL-Zielwerte sollen angestrebt werden?

Prinzipiell gilt: Je niedriger die LDL-Cholesterinwerte, desto niedriger das Risiko. Wissenschaftliche Experten stimmen darin überein, dass die oben beschriebenen biologischen Prinzipien sinnvollerweise in LDL-Cholesterinzielwerte übersetzt werden. Sie sind die Vorgaben für das gemeinsame therapeutische Vorgehen von Arzt und Patient.

Für alle Menschen gilt, dass ein LDL-Cholesterinzielwert *unter 115 mg/dl (unter 3 mmol/l)* angestrebt werden soll.

Bei hohem Herz-Kreislauf-Gesamtrisiko sollte ein LDL-Cholesterinzielwert *unter 100mg/dl (unter 2,5 mmol/l)* angestrebt werden. Zu dieser Gruppe gehören z. B. Menschen mit ausgeprägtem Bluthochdruck, genetisch bedingten hohen Cholesterinwerten oder Raucher.

Bei sehr hohem Herz-Kreislauf-Gesamtrisiko (z. B. bei Diabetes oder schon vorhandener Herz-Kreislauf-Erkrankung) sollte ein LDL-Zielwert *unter 70 mg/dl (unter 1,8 mmol/l)* angestrebt werden.

Ausführliche Informationen finden Sie in der Zeitschrift Herz Heute 4/2018 der Deutschen Herzstiftung in dem Artikel „Statine für alle?“

Wie kann das LDL-Cholesterin gesenkt werden?

An erster Stelle stehen Veränderungen des Lebensstils. Ein häufiges Missverständnis besteht in der Verwechslung von Übergewicht (Adipositas) mit zu hohen Cholesterinspiegeln. Häufig treten zwar Übergewicht und hohe Cholesterinwerte gemeinsam auf, die zugrunde liegenden Ursachen sind jedoch unterschiedlich. Die LDL-Cholesterinspiegel im Blut sind wesentlich von der Regulation in der Leber (nicht der Nahrungsaufnahme) abhängig, die genetisch bestimmt ist. Eine Gewichtsnormalisierung ist für das Herz-Kreislauf-System insgesamt positiv. Eine gesündere Ernährung kann die LDL-senkende Therapie günstig beeinflussen. Bei höheren Cholesterinwerten genügt es allerdings nicht, die Ernährung umzustellen. Die gesunde Ernährung hat einen positiven Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem, allerdings wird ihr Einfluss auf das LDL-Cholesterin häufig überschätzt.

Zu einem herzgesunden Lebensstil gehört unbedingt, das Rauchen aufzugeben und sich regelmäßig zu bewegen. Gut geeignet sind Ausdauersportarten wie Wandern, Laufen, Schwimmen oder Tanzen. Ideal ist eine tägliche körperliche Aktivität von wenigstens 30 Minuten.

Medikamente

Wenn eine Therapie mit Medikamenten notwendig ist, stellen die *Statine* die Therapie der ersten Wahl dar. Statine hemmen die körpereigene Bildung von Cholesterin in der Leber. Um den Cholesterinbedarf der Leber zu decken, werden auf ihrer Oberfläche mehr LDL-Rezeptoren gebildet. Infolgedessen kann die Leber mehr LDL-Cholesterin aus dem Blut aufnehmen und der LDL-Cholesterinwert im Blut sinkt. Für Statine ist in großen wissenschaftlichen Untersuchungen bewiesen, dass sie das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall senken und ihre Einnahme über viele Jahrzehnte sicher ist.

Statine sind sehr gut verträglich und werden weltweit von Millionen Patienten über Jahre eingenommen. Die Tatsache, dass die meisten Menschen heute deutlich länger mit guter Leistungsfähigkeit leben als vor 20-30 Jahren ist wesentlich auf die Medikamente zur Cholesterin- und zur Blutdruck-Senkung zurückzuführen.

Zu den seltenen Problemen einer Statin-Behandlung gehören Muskelbeschwerden. In vielen Fällen sind jedoch muskulären Beschwerden, die bei Patienten mit Statinen auftreten, nicht durch die

Statine bedingt. Beschwerden von Muskeln und Skelett kommen bei älteren Menschen unabhängig von Statinen häufig vor. Dies muss vom Arzt sorgfältig geprüft werden, damit Statine nicht voreilig abgesetzt werden. Typisch für Statin-assoziierte Muskelschmerzen (SAMS) ist dass nach Absetzen Beschwerden binnen 2 Wochen verschwinden.

Danach sollte ein neuer Therapiestart mit einem anderen Statin angestrebt werden. Denn Patienten reagieren auf verschiedene Statine unterschiedlich. Oder: Man testet, mit einer sehr niedrigen Dosis beginnend, was die höchste Statindosis ist, die der Patient gut verträgt.

Wenn mit Statinen das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt wird, kann das Medikament *Ezetimib* zusätzlich gegeben werden. Ezetimib hemmt die Aufnahme von Cholesterin aus dem Darm und verstärkt die Wirkung von Statinen. Die Sicherheit des Medikaments und die Verringerung des Herzinfarktrisikos durch diese Kombinationstherapie wurden in der großen IMPROVE-IT-Studie (2014) gezeigt. Ezetimib war gut verträglich.

Sollte es auch mit dieser Kombinationstherapie nicht gelingen, das LDL-Cholesterin ausreichend zu senken, steht in besonderen Fällen eine neue Gruppe von Medikamenten zur Verfügung: die PCSK9-Hemmer. Sie sind Antikörper gegen ein körpereigenes Enzym (PCSK9), das den Abbau des LDL-Cholesterins vermindert. Die Medikamente Repatha (Wirkstoff Evolocumab) und Praluent (Wirkstoff Alirocumab) werden alle 2–4 Wochen unter die Haut gespritzt. Durch diese Medikamente kann das LDL-Cholesterin in der Regel um 50–60 % gesenkt werden. Zwei große Studien, FOURIER (Evolocumab) und ODYSSEY OUTCOMES (Alirocumab) zeigen, dass die beiden PCSK9-Hemmer zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führen, sicher und sehr gut verträglich sind. PCSK9-Hemmer kommen vor allem für zwei Patientengruppen in Frage:

- ausgewählte Personen mit sehr hohem Herzinfarktrisiko und hohem LDL-Cholesterin, bei denen die Behandlung mit Statinen in der maximal verträglichen Dosierung und Ezetimib nicht zu einer Cholesterinsenkung führt, die ihrem hohen Risiko angemessen wäre.
- Patienten mit genetisch bedingtem hohem Cholesterin, einer Familiären Hypercholesterinämie (s. S. 13).

Diese speziellen Patienten sollten vor Beginn einer Therapie mit PCSK9-Hemmern fachärztlich diagnostiziert und betreut werden.

Anionenaustauscherharze (*Colesevelam*, *Colestyramin*) und Fibrate (*Bezafibrat*, *Fenofibrat*) gelten wegen ihrer geringen Wirksamkeit, der uneinheitlichen Datenlage und wegen zum Teil unangenehmer Nebenwirkungen nur als Reservemedikamente.

Genetisch bedingte hohe Cholesterinwerte

Besondere Aufmerksamkeit erfordern genetisch bedingte hohe Cholesterinwerte: die Familiäre *Hypercholesterinämie*. Sie wird durch einen genetischen Defekt verursacht und führt unbemerkt und unbehandelt zu frühen Herzinfarkten – bei Frauen unter 60 Jahren, bei Männern unter 55 Jahren. Wenn beide Eltern von dem Gendefekt betroffen sind, handelt es sich um eine besondere Form, die *homozygote Familiäre Hypercholesterinämie*. Sie führt zu schwerer Arteriosklerose, die schon vor dem 20. Lebensjahr einen frühen Tod verursachen kann.

Verdacht auf eine Familiäre Hypercholesterinämie entsteht, wenn LDL über 190 mg/dl liegt und mehrere Familienmitglieder früh an Herzinfarkten gestorben sind. Ein deutliches Zeichen für eine Familiäre Hypercholesterinämie sind auch sogenannte *Xanthome*, gelbe Knoten an den Sehnen der Füße und Handgelenken.

Gesichert wird die Diagnose durch genetische Untersuchungen, für die dem Patienten nur 5 ml Blut entnommen werden müssen. Solche Untersuchungen werden auch den anderen Familienmitgliedern, z. B. den Eltern, den Geschwistern und den eigenen Kindern, empfohlen, um die Familiäre Hypercholesterinämie rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Auf Änderung der Ernährung reagiert die Familiäre Hypercholesterinämie wenig. Hohe Dosen von Statinen sind notwendig, um den LDL-Zielwert unter 100 mg/dl zu erreichen. Wenn Statine zur

Cholesterinsenkung nicht ausreichen, kann Ezetimib hinzugegeben werden. Neuerdings kommen auch die PCSK9-Hemmer für diese Patienten infrage. Eine letzte Möglichkeit zur Behandlung stellt die Durchführung einer Art Blutwäsche, der Lipoprotein-Apherese, dar, die ähnlich der Dialyse an speziellen Zentren zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut durchgeführt wird.