

Erblich bedingte Fettstoffwechselstörungen

Gezielte Diagnosestellung und Therapiesteuerung bei Hyperlipoproteinämie

Weit über 50 % der deutschen Erwachsenen weisen eine Lipoprotein-Erhöhung auf¹ – was die Hyperlipoproteinämie (HLP) zu einer zentralen klinischen Fragestellung macht. Am häufigsten sind erworbene (**sekundäre**) HLP aufgrund bestehender Erkrankungen und/oder als Folge von Mangel- bzw. Fehlernährung.²

Genetisch bedingte (**primäre**) HLP sind zwar seltener (ca. 1–2 % der Bevölkerung betroffen), gehen jedoch mit erheblichen gesundheitlichen Risiken einher. Primäre HLP bedürfen einer frühzeitigen Therapie mit sehr viel strikteren Zielwerten als die sekundären Formen. Insbesondere das Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist signifikant erhöht – ca. 3–4 x höher als bei sekundären HLP.³ Auch andere Organopathien sind mit den genetischen Formen assoziiert.

Rolle der genetischen Diagnostik bei HLP

Die genetische Diagnostik erlaubt es, zwischen primären (erblichen) und sekundären (erworbenen) HLP zu differenzieren, die Diagnose zu sichern oder ggf. zu korrigieren und die Therapie gezielt zu wählen und zu steuern. Für bestimmte primäre HLP gibt es spezifische Therapieansätze. Auch werden durch eine genetische Familienberatung weitere Anlageträger kosteneffizient und sicher identifiziert und lassen sich bei Bedarf einer primär-präventiven Behandlung zuführen.

„Red flags“ einer primären HLP⁴

- Lipoprotein-Erhöhung bei jungen Patient*innen
- Stark ausgeprägte HLP
- Ausschluss einer sekundären HLP
- **Familienanamnese:** Familienmitglieder mit HLP, Auftreten früher Herzinfarkte und Schlaganfälle in der Familie
- **Charakteristische klinische Symptome:** Hauterscheinungen (Xanthome und Xanthelasmen), Arcus lipoides corneae und Organmanifestationen (z. B. Pankreatitis, Hepatosplenomegalie).

Hinweise zur Anforderung genetischer Testungen

Jede Ärztin und jeder Arzt kann eine genetische Untersuchung nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patient*innen veranlassen – eine spezielle Qualifikation wie die fachgebundene genetische Beratung ist dabei nicht erforderlich. Eine Ausnahme stellen hierbei

prädiktive Testungen bei bisher klinisch unauffälligen Personen dar. Bei Bedarf kann eine Überweisung zur (telemedizinischen) humangenetischen Beratung und Testung weiterer Familienmitglieder erfolgen.

Hinweise zur Abrechnung

Humangenetische Leistungen sind Kassenleistungen und werden bei gesetzlich Versicherten entsprechend dem EBM abgerechnet. Bei Privatpatient*innen empfehlen wir, eine Kostenübernahmeerklärung der privaten Krankenkassen vorab einzuholen. Ein entsprechender Kostenvoranschlag wird auf Wunsch im Vorfeld erstellt. Humangenetische Leistungen sind Bestandteil des Kapitels 11 EBM. Aus diesem Grund haben sie keinen Einfluss auf den Wirtschaftlichkeitsbonus.

Das Wichtigste auf einen Blick

- Hyperlipoproteinämien (HLP) sind häufig und umfassen neben Cholesterin- und Triglyceridämien auch die Lipoprotein (a)-Erhöhung.
- Genetische Formen der HLP betreffen 1–2 % der Bevölkerung.
- Für Risikoabschätzung und Therapiewahl ist es wesentlich, zwischen primären (genetischen) und sekundären (erworbenen) HLP zu unterscheiden.
- Für die familiäre Hypercholesterinämie bestimmt ein Punkteschema über die Indikation zur genetischen Testung, bei weiteren HLP besteht bei Vorliegen erhöhter Lipidspiegel, Organopathien u./o. entsprechender Familienanamnese die Indikation zur genetischen Testung.³
- Jede Ärztin und jeder Arzt kann eine genetische Untersuchung nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patient*innen veranlassen.
- Humangenetische Leistungen haben keinen Einfluss auf den Wirtschaftlichkeitsbonus.

Einteilung der primären Hyperlipoproteinämien

Primäre HLP lassen sich nach erhöhter Lipoproteinfraktion einteilen in:

- Hypercholesterinämien: erhöhtes LDL-Cholesterin
- Hypertriglyceridämien: erhöhte Triglyceridwerte
- Kombinierte/Gemischte Hyperlipidämien: LDL-Cholesterin und/oder Triglyceride erhöht
- Weitere HLP: Hierzu zählt die Lipoprotein (a)-Erhöhung.

Primäre HLP lassen sich zudem unterscheiden in:

- Monogene Formen: Ein einzelner Gendefekt genügt, um die Erkrankung auszulösen.
- Polygene Formen: Kumulative Wirkung verschiedener genetischer Veränderungen, mit jeweils niedrigem bis moderatem Effekt auf den Fettstoffwechsel, verursacht eine genetische Prädisposition. Für eine Manifestation müssen i. d. R. sekundäre Faktoren vorhanden sein.

Genetik der primären Hypercholesterinämien

Autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH)

- Häufigste monogene Erkrankung mit einer Prävalenz von 1 : 100–200
- Bereits ab der Kindheit LDL-Erhöhung möglich
- Fortschreitende Atherosklerose aufgrund der hohen LDL-Exposition
- Ohne cholesterinsenkende (Kombinations-) Therapie: ~ 13-fach erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK)⁵
- Pathomechanismus: Rezeptorvermittelte Aufnahme von LDL beeinträchtigt
- Betroffene Gene: *LDLR* (LDL-Rezeptor 90 %), *APOB* (5–10 %) und *PCSK9* (ca. 3 %)
- Autosomal-dominant = ein defektes Allel der o. g. Gene genügt für Manifestation.
- Sind beide Allele der o. g. Gene betroffen (häufig als homozygote FH bezeichnet), zeigt sich bereits in früher Kindheit eine massive Symptomatik.⁶

Autosomal-rezessive familiäre Hypercholesterinämie

- Sehr ausgeprägte Erkrankung, stark erhöhte LDL-Cholesterin-Werte
- Defekte im *LDLRAP1*-Gen (LDL-Rezeptor-Adaptor-Protein 1)
- Betroffene entwickeln bereits binnen des ersten Lebensjahrzehnts eine KHK.^{3, 6}

Polygene familiäre Hypercholesterinämie

- Anhäufung von Genvarianten, die jeweils nur einen schwachen bis moderaten LDL-steigernden Effekt haben, in Summe aber eine starke LDL-Erhöhung verursachen⁷

- Klinische Symptomatik weniger schwer als bei den monogenen FH-Formen
- Manifestation meist erst im Erwachsenenalter.

Wichtig: < 10 % der FH-Fälle werden überhaupt diagnostiziert. Dabei kann bei frühzeitiger Diagnose und geeigneter Behandlung das Atherosklerose-Risiko drastisch gesenkt werden.^{3, 8, 9}

Bei der FH kommt der Genetik eine zentrale Rolle zu:

Diagnosestellung

Zur Diagnosestellung der FH wird u.a. das Punkteschema des ‚Dutch Lipid Clinic Network‘ angewendet, das verschiedene klinische Kriterien sowie die Genetik einbezieht und gewichtet. Als gesichert gilt die FH-Diagnose bei einem Punktwert > 8. Ab einem Punktwert > 5 (NICE-Guideline) bzw. > 8 (ESC/EAS-Guideline) ist eine genetische Testung empfohlen bzw. indiziert. Kann eine Mutation in einem der o. g. Gene nachgewiesen werden, wird dies mit 8 Punkten bewertet und die Diagnose ist gesichert.^{3, 8}

Risikoeinschätzung

Die Identifikation betroffener Familienmitglieder ist bei der FH enorm wichtig, da bei gesicherter FH selbst asymptomatische Personen als Hochrisiko-Patient*innen zu werten sind. Entsprechend strikte Zielwerte sind anzustreben.^{8, 10, 11}

Therapiesteuerung

Bei einer FH ist eine ausreichende LDL-Senkung meist nicht ausschließlich über Lebensstilanpassungen und konventionelle Therapeutika (wie Statine) erreichbar. In diesen Fällen kann der Einsatz von PCSK9-Hemmern notwendig sein, die für die Behandlung der gesicherten FH zugelassen sind.

Bei homozygoter FH ist die Indikation für LDL-Apheresen gegeben. Selbiges gilt für schwere Hypercholesterinämien, bei denen mit einer zwölf Monate dokumentierten maximal diätischen und medikamentösen Behandlung keine ausreichende LDL-Cholesterin-Senkung erzielt werden konnte.¹²

Erkrankungen mit Hypercholesterinämie-Phänotyp

Verschiedene Erkrankungen können mit einer Hypercholesterinämie assoziiert sein. Hierzu zählen z. B.:

- Sitosterolämie³
- *LIPA*-bedingte Erkrankungen (Cholesterinesterspeicher-Krankheit, Wolman-Krankheit), für die eine Enzym-Ersatztherapie existiert.^{3, 13}

Die genetische Diagnostik hilft bei der Abgrenzung gegenüber der FH, sichert oder korrigiert die Diagnose und unterstützt bei Therapiewahl und -steuerung.

Milde HTG

Moderate HTG

Schwere HTG

Multifaktorielle
Hypertriglyceridämie
(polygen)

Multifaktorielle
Chylomikronämie
(polygen)

Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
(monogen)
(LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1)

Genetik der primären Hypertriglyceridämien

Primäre Hypertriglyceridämien (HTG) sind eine klinisch wie genetisch sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, die auch hinsichtlich der HTG-Schwere ein weites Spektrum abbilden.^{14–16}

Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)

- Klinisch schwerste Form der HTG¹⁷ mit deutlich ausgeprägtem Krankheitsbild, das spätestens in Adoleszenz auftritt
- Triglyceridwerte sind teils extrem stark erhöht mit Risiko akuter Pankreatitiden.^{16,18}
- Seltene monogene Erkrankung, autosomal-rezessive Vererbung
- Gendefekte führen zur Störung der Funktion oder Reifung der Lipoprotein-Lipase (LPL; zentrales Enzym des Chylomikronabbaus).
- Betroffene Gene: *LPL*-Gen (ca. 80 %), *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* oder *GPIHBP1*¹⁵
- Sicherung des FCS erfolgt molekulargenetisch.³
- Bei genetisch gesicherter FCS: Therapie mit einem gerichteten Antisense-Oligonukleotid ermöglicht den Chylomikronabbau trotz LPL-Defizienz.⁸

Multifaktorielle Chylomikronämie (MCM)

- Triglyceridwerte stark erhöht
- Polygene Ursache
- Seltene heterozygote Varianten in den mit FCS-assoziierten Genen und/oder eine Akkumulation mit HTG-assoziierten Polymorphismen bedingen eine genetische Prädisposition.
- Für die Manifestation müssen sekundäre Faktoren hinzukommen.
- Tritt häufig erst im Erwachsenenalter auf und zeigt mildere Symptomatik als FCS.

Multifaktorielle Hypertriglyceridämie (HTG)

- Triglyceridwerte mild bis moderat erhöht
- Polygene Ursache; ähnelt der MCM
- Genetische Belastung wird als geringer als bei der MCM eingestuft.¹⁶

Genetik der kombinierten / gemischten primären Hyperlipidämien

Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FKHL)

- Cholesterin und/oder Triglyceride können erhöht sein.
- Polygene Ursache
- Betroffene Gene stehen in Verbindung mit der LPL-Reifung und -Funktion, dem Abbau von

Remnants und/oder der Modulation der hepatischen VLDL-Sekretion.¹⁹

- Sowohl innerhalb einer Familie (durch unabhängige Vererbung von auf unterschiedlichen Chromosomen liegenden Varianten) als auch intraindividuell (aufgrund des starken Einflusses sekundärer Faktoren) hohe klinische Heterogenität.

Dysbetalipoproteinämie (DBL)

- Cholesterin und Triglyceride erhöht
- Aufnahme atherogener Remnants in die Leber vermindert
- Homozygotie für das *APOE*-2-Allel führt zu einer Prädisposition für DBL.
- Nur ca. 10–15 % der Personen mit einem entsprechenden Genstatus erkranken; starker Einfluss sekundärer Faktoren²⁰
- Genetik mit diagnostischer Relevanz und Rolle in Aufklärung bei seltenen *APOE*-Varianten.

Lp(a)-Erhöhung und LPA-Genetik

Zu den HLP zählt auch die Erhöhung der Lipoprotein (a)-Werte – kurz Lp(a). Lp(a) ist ein wichtiger, aber bislang unterdiagnostizierter, kardiovaskulärer Risikofaktor.²¹

Wichtig: Lp(a) besteht aus LDL und Apolipoprotein (a). Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit kann bei deutlich erhöhten Lp(a)-Werten das gemessene LDL-Cholesterin überschätzt werden. Die Lp(a)-Bestimmung hat somit differenzialdiagnostische Bedeutung bei (V. a.) Hypercholesterinämien.²²

Klinische Aspekte:

- Das Risiko einer KHK oder eines ischämischen Schlaganfalls nimmt proportional mit steigenden Lp(a)-Konzentrationen zu.²¹
- Die ESC/EAS-Leitlinie empfiehlt den Lp(a)-Wert im Serum im Erwachsenenalter mind. 1 x zu bestimmen.⁸
- Ein Kaskadenscreening wird bei FH, Familienanamnese von (stark) erhöhtem Lp(a) und persönlicher bzw. familiärer Vorgeschichte von atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD) empfohlen.²²
- Therapieansätze zur Senkung des Lp(a)-Spiegels befinden sich derzeit in Phase II/Phase III-Studien.
- Aktuell ist bei Lp(a)-Erhöhung die optimale Einstellung aller anderen Risikofaktoren (z. B. Senkung von LDL-Cholesterin) empfohlen.²² Meist ist eine medikamentöse Behandlung notwendig.
- Bei progredienten Gefäßkomplikationen und erhöhtem Lp(a)-Spiegel besteht die Indikation zur Lipoprotein-Apherese.¹² Aufgrund der hohen Kosten bleibt dies jedoch immer eine Einzelfallentscheidung der jeweiligen Krankenkasse bzw. Apherese-Kommission.

Genetische Aspekte

- Die Plasmakonzentration von Lp(a) ist zu über 90 % genetisch determiniert²² und durch Lebensstilfaktoren kaum beeinflusst.
- Die dem Lp(a)-Spiegel zugrundeliegende Genetik ist sehr komplex und auch die technische Analyse des Gens ist sehr herausfordernd und kann nur von sehr wenigen spezialisierten Labors durchgeführt werden.
- Eine wesentliche Rolle spielen die Allelgrößen des *LPA*-Gens, das für Apolipoprotein (a) kodiert. In erster Näherung gilt: Je kleiner das Allel, desto höher die Lp(a)-Werte und damit das kardiovaskuläre Risiko.
- Eine Vielzahl genetischer Varianten ist bekannt, die mit niedrigen bzw. hohen Lp(a)-Spiegeln assoziiert sind.²²
- Heute schon erlaubt die *LPA*-Genanalyse unter Berücksichtigung der Allelgröße und aller bekannter Varianten eine differenzierte Risikoabschätzung sowie die Einschätzung des familiären ASCVD-Risikos.
- Zukünftig könnte die *LPA*-Gendiagnostik möglicherweise dazu beitragen, die Pathogenität hoher Lp(a)-Werte besser einzuschätzen und schwerwiegende Verläufe vorherzusagen.

Fazit

Die genetische Diagnostik spielt für die Klinik, Prognostik und Therapie der Fettstoffwechselerkrankungen heute eine wesentliche Rolle. Die Kenntnis einer zugrundeliegenden genetischen Veränderung ermöglicht eine präzise Diagnosestellung, die für verschiedene HLP (Tabelle über QR-Code erhältlich) enorme Relevanz für Risikostratifizierung, Prognoseeinschätzung sowie Therapiewahl und -steuerung haben kann. Präventivmedizinisch können intensivisierte Kontrolluntersuchungen und/oder rechtzeitige initiierte Behandlungsschemata bei Träger*innen ursächlicher Genveränderungen das Risiko für Komplikationen reduzieren.

Quellen:

- Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H et al.: Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2013; 56 (5–6): 661–667.
- Müller-Wieland D, Merkel M, Verket M et al.: Pathophysiologische Prinzipien von Dyslipoproteinämien. DMW – Dtsch Med Wochenschr. 2021; 146 (22): e103–e111.
- Schulze-Bahr E, Klaassen S, Gerull B et al.: Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen: Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK). Kardiologie. 2023; 17 (5): 300–349.
- Berberich AJ, Hegele RA: The role of genetic testing in dyslipidaemia. Pathology (Phil). 2019; 51 (2): 84–192.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al.: Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (11): 3956–3964.
- Berberich AJ, Hegele RA: The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol. 2019; 16 (1): 9–20.
- Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al.: Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. Lancet Lond Engl. 2013; 381 (9874): 1293–1301.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41 (1): 111–188.
- Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al.: 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019; 381 (16): 1547–1556.
- Khera AV, Won HH, Peloso GM et al.: Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2016; 67 (22): 2578–2589.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42 (34): 3227–3337.
- G-BA: Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3781/MVV-RL_2025-01-16_iK-2025-04-18.pdf
- Strebing G, Müller E, Feldman A et al.: Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key. Hepatic Med Evid Res. 2019; 11: 79–88.
- Alves M, Laranjeira F, Correia-da-Silva G: Understanding Hypertriglyceridemia: Integrating Genetic Insights. Genes. 2024; 15 (2): 190.
- Dron JS, Hegele RA: Genetics of Hypertriglyceridemia. Front Endocrinol. 2020; 11: 455.
- Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN et al.: Clinical review on triglycerides. Eur Heart J. 2020; 41 (1): 99–109c.
- Brahm AJ, Hegele RA: Chylomicronaemia – current diagnosis and future therapies. Nat Rev Endocrinol. 2015; 11 (6): 352–362.
- Parhofer KG, Laufs U: The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. Dtsch Arzteblatt Int. 2019; 116 (49): 825–832.
- Carrasquilla GD, Christiansen MR, Kilpeläinen TO: The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia. Curr Atheroscler Rep. 2021; 23 (8): 39.
- Heidemann BE, Koopal C, Baass A et al.: Establishing the relationship between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the APOE gene. Clin Genet. 2022; 102 (4): 253–261.
- Laufs U: Kardiovaskuläre Prävention: Neues zum Lipoprotein (a). Dtsch Arzteblatt Int. 2024; Jg. 121 (5): 316–320.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG et al.: Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022; 43 (39): 3925–3946.

Nutzen Sie Genetik,
um kardiovaskuläre Risiken
zu identifizieren.

Weiterführende Informationen
finden Sie hier



Ihr Ansprechpartner
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
Facharzt für Humangenetik
Ärztlicher Leiter
MVZ Medizinische Genetik Mainz
Limbach Genetics