

Hyperlipidämien – Abklärung und Risikostratifizierung

Stefan Bilz
stefan.bilz@kssg.ch

Einschätzung des absoluten kv Risikos

- A priori hohes Risiko (ASCVD, DM,...)
- Risikofaktoren -> Scores

AGLA Risikorechner

Mit der Nutzung des AGLA Risikorechners bestätigen Sie, dass Sie die [Nutzungsbedingungen](#) gelesen haben und damit einverstanden sind.

Bitte beachten Sie die [Erläuterungen zum AGLA Risikorechner](#).

Allgemeine Angaben

Alter in Jahren (20–75 Jahre)
 Jahre

Syst. BD in mmHg (100–225 mmHg)
 mmHg

Geschlecht
 Mann Frau

Blutfettwerte

LDL (1.94–6.47 mmol/l)
 mmol/l

HDL (0.65–1.94 mmol/l)
 mmol/l

TG (0.57–4.52 mmol/l)
 mmol/l

Weitere Angaben

Raucher
 Ja Nein

Diabetes
 Ja Nein

**Herzinfarkt bei Eltern, Grosseltern
oder Geschwister vor dem 60.
Lebensjahr**
 Ja Nein



Rechnen

Eingaben löschen

Risikostratifizierung in den neuen Guidelines der EAS/ESC 2019

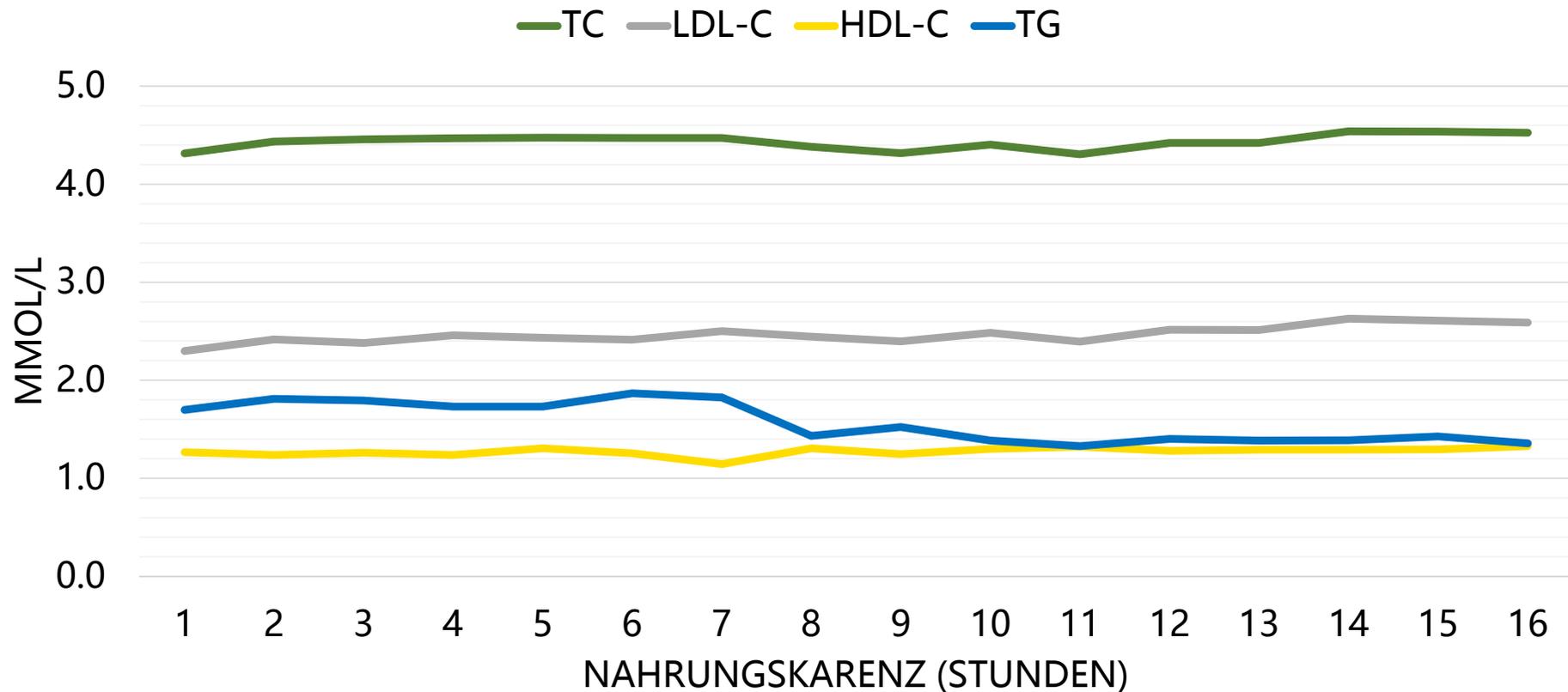
Risiko-kategorie	Definition	LDL-C-Ziel (mmol/l)
Sehr hoch	Klinisch <i>oder</i> bildgebend* ASCVD DM mit Spätfolgen <i>oder</i> ≥ 3 Risikofaktoren <i>oder</i> T1DM mit Dauer > 20 Jahre Familiäre Hypercholesterinämie mit einem weiteren Risikofaktor CKD mit eGFR < 30 ml/min SCORE: Risiko > 10%/10 Jahre für CVD Tod (AGLA ~ > 30%)	< 1.4 & > 50% ↓**
Hoch	Starke einzelne RF: schwere Hypertonie (BD > 180/110 mmHg), LDL-C > 4.9 mmol/l DM mit Dauer > 10J <i>oder</i> 1-2 weitere RF Familiäre Hypercholesterinämie ohne weitere RF CKD mit eGFR 30-59 ml/min SCORE: Risiko 5-10%/10 Jahre für CVD Tod (AGLA ~ 20-30%)	< 1.8 & > 50% ↓**
Moderat	DM bei jungen Pat. (T1 < 35J, T2 < 50J) mit kurzer DM-Dauer (<10J) ohne RF SCORE: Risiko 1-5%/10 Jahre für CVD Tod (AGLA ~ 10-20%)	< 2.6***
Tief	SCORE: Risiko <1%/10 Jahre für CVD Tod (AGLA ~ <10%)	< 3.0***

*CAG oder Coro-CT mit >50% Stenose von ≥ 2 grossen Gefässen ; Carotisultraschall mit Plaquenachweis
** Medikamentöse Therapie, falls LDL-C > Zielwert; *** Medikamentöse Therapie erwägen, falls LDL-C > Zielwert

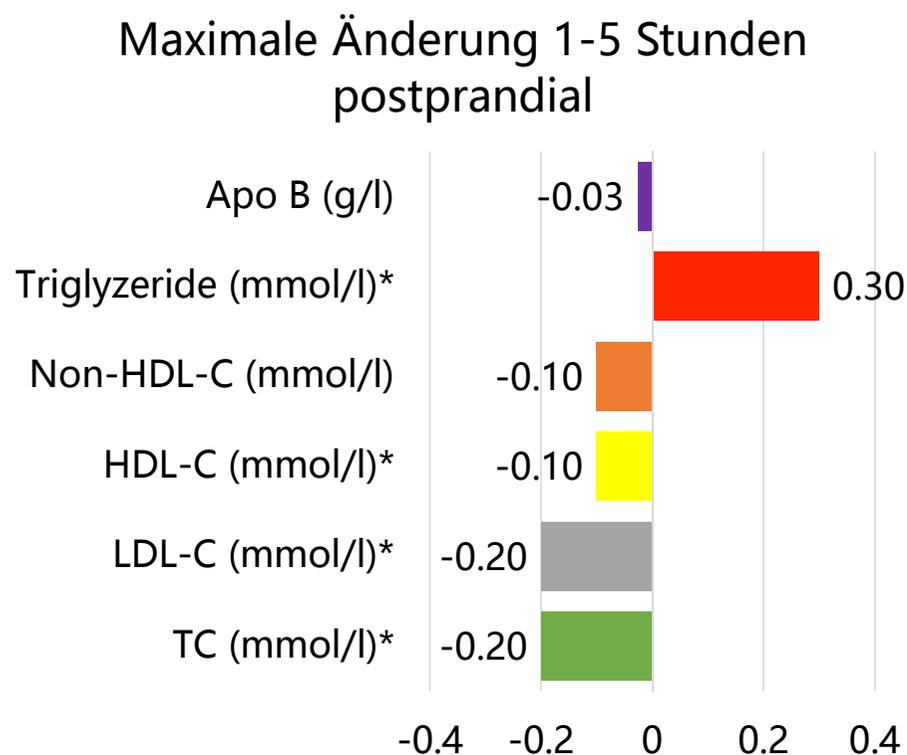
Wer soll bezüglich Lipiden gescreent werden ?

INSTITUTION	REGION	EMPFEHLUNG
US PREVENTIVE TASK FORCE	USA	<ul style="list-style-type: none"> • Generell ♂ > 35, ♀ > 40 • ♂ & ♀ > 20 bei erhöhtem Risiko: DM, Arteriosklerose, pos FA für frühzeitige KHK, Raucher, Hypertonie, BMI > 30 kg/m²
EAS/ESC	EUR	<ul style="list-style-type: none"> • Generell ♂ > 40, ♀ > 50 • Arteriosklerose (einschl. Carotisplaques oder erhöhte IMT, PAVK), Typ 2 DM, Hypertonie, Rauchen • Bauchumfang > 94 (♂)/80 (♀) cm, BMI > 30 kg/m², • Entzündliche Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Psoriasis) • HIV/antiretrovirale Therapie • CKD - GFR < 60 ml/min/1.73 m² • Lipidspezifische Stigmata (Xanthome, Arcus cornealis, Xanthelasmen) • Pos. FA für frühzeitige KHK (♂ < 55, ♀ < 60) u/o fam. Hyperlipidämien (FH, FCHL)
AGLA	CH	<ul style="list-style-type: none"> • Generell ♂ > 40, ♀ > 50 • Individuell & früher bei erhöhtem Risiko: DM, Rauchen, Hypertonie, Adipositas

Plasma-Lipidwerte bei gesunden Männern in Abhängigkeit von der Dauer der Nahrungskarenz



Maximale Veränderungen der Plasmalipide nach einer Mahlzeit



* Signifikante Änderung

- Nach einer normalen Mahlzeit kommt es meist nur zu geringen Veränderungen der Plasmalipide
- Die kardiovaskuläre Risikoprädiktion wird durch diese geringen Veränderungen kaum beeinflusst

Lipidprofil: nüchtern vs. nicht nüchtern*

Mahlzeitenunabhängige Bestimmung (Regelfall)

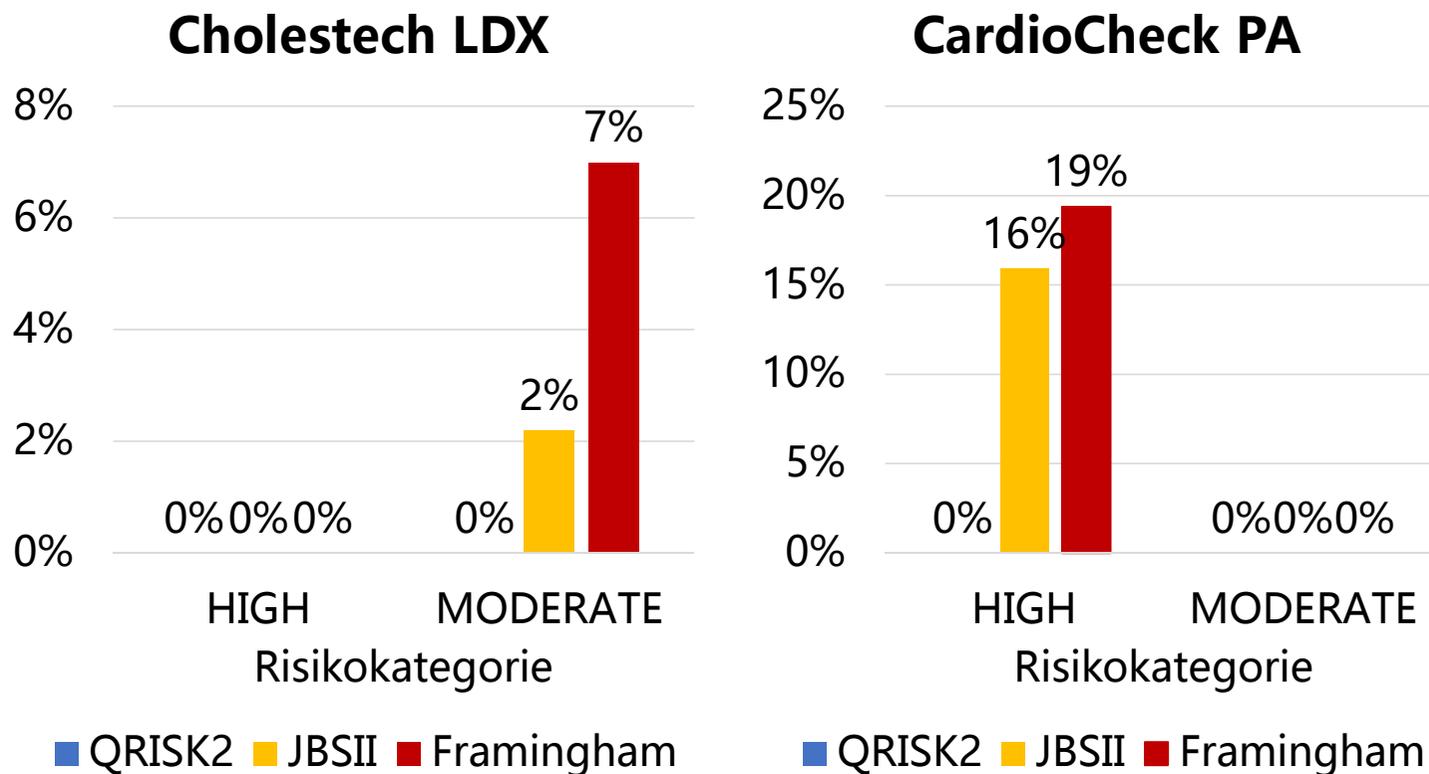
- Initialer Test bei allen Patienten
- Kardiovaskuläre Risikostratifizierung
- Patienten mit akutem Koronarsyndrom
- Kinder
- Patientenpräferenz
- Patienten mit Diabetes mellitus
- Ältere Patienten
- Patienten mit stabiler medikamentöser Therapie

*Nahrungskarenz > 8 Stunden

Nüchternbestimmung (Ausnahme)

- Spontane Triglyzeride > 5 mmol/l
- Nachkontrolle einer bekannten Hypertriglyzeridämie
- Nachkontrolle eines Chylomikronensyndroms
- Neubeginn einer Therapie mit Tg-steigernden Medikamenten (z. B. Olanzapin, Isotretinoin, Everolimus, HAART...)
- Geplante Nüchternblutentnahme aufgrund einer anderen Indikation

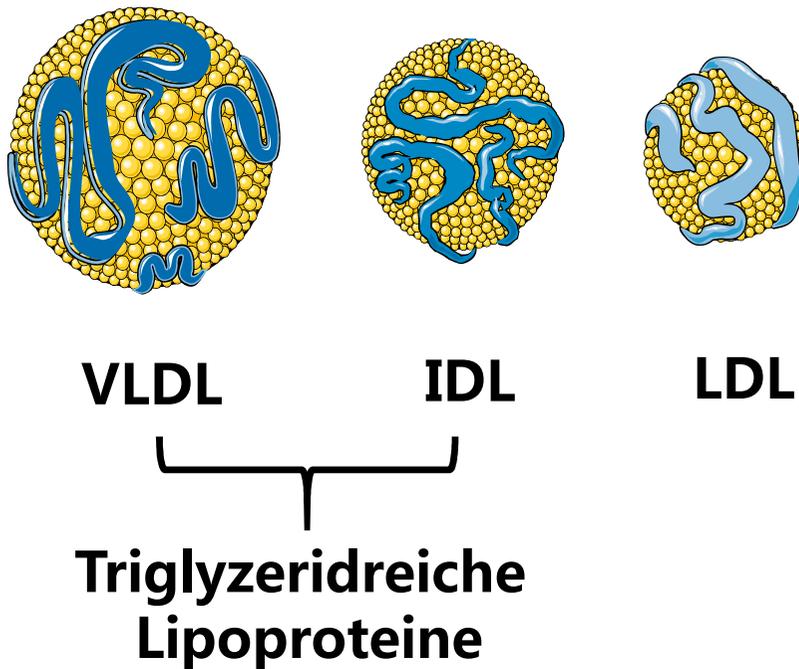
Fehlklassifikation der kv Risikokategorie durch Verwendung von POC-Lipidanalysen



Neue EAS/ESC Guidelines empfehlen Apo B- Bestimmung bei kombinierten Hyperlipidämien

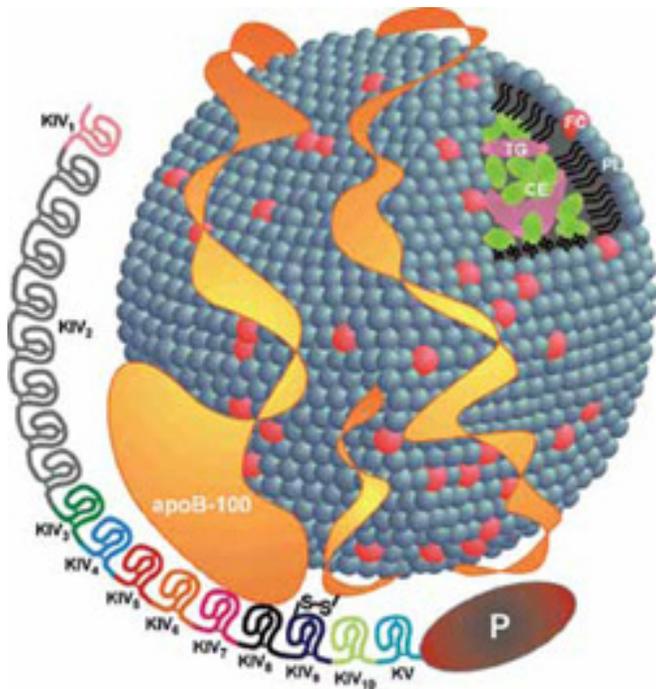
Upgrades	
2016	2019
Lipid analyses for CVD risk estimation ApoB should be considered as an alternative risk marker whenever available, especially in individuals with high TG.	Lipid analyses for CVD risk estimation ApoB analysis is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG, DM, obesity or metabolic syndrome, or very low LDL-C. It can be used as an alternative to LDL-C, if available, as the primary measurement for screening, diagnosis, and management, and may be preferred over non-HDL-C in people with high TG, DM, obesity, or very low LDL-C.

Apolipoprotein B



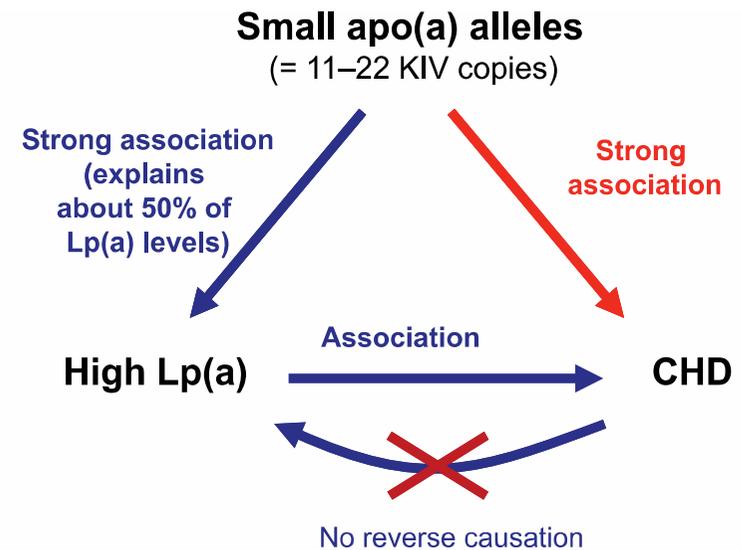
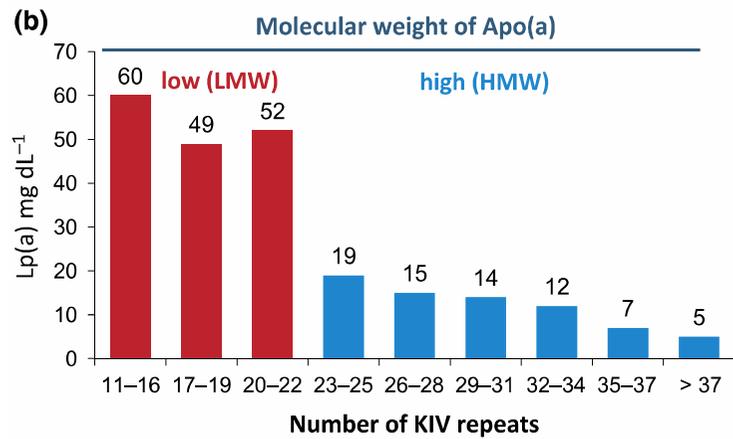
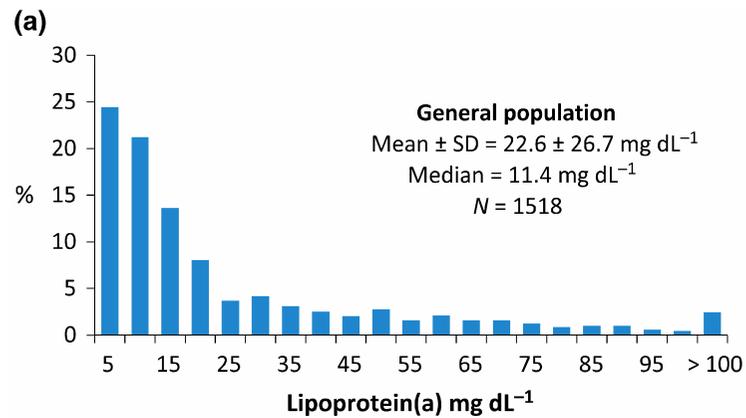
- Hauptapoprotein der hepatisch sezernierten Lipoproteine
- Auf VLDL, IDL und LDL vorhanden
- Kardiovaskulärer Risikomarker, der das durch TRL verursachte Risiko miterfasst
- Bei kombinierten Hyperlipidämien besserer Risikoprädiktor als LDL-C
- Bestimmung bei kombinierten Hyperlipidämien/Hypertriglyzeridämien empfohlen
- **Zielwerte:**
 - **Primärprävention < 1.0 g/l**
 - **Sekundärprävention < 0.8 g/l**

Lipoprotein (a)



- Komplex aus LDL-Partikel und dem Glykoprotein apo(a), das über eine Disulfidbrücke ans ApoB gebunden ist.
- Apo(a) wird vom LPA-Gen kodiert (6q26-q27).
- Es besteht ein Grössenpolymorphismus, der durch die Anzahl der Kopien der Kringel IV-2-Domäne gegeben ist und die Lp(a) Konzentration zu 20-80% bestimmt. Insgesamt ist die Lp(a)-Konzentration zu 70-90% genetisch bedingt
- Inverse Beziehung zwischen apo(a)-Grösse (d.h. KIV-repeats und Lp(a)-Konzentration
- Lp(a)-Konzentration und kleine apo(a) Allele sind mit KHK assoziiert
- > 1800 mg/l Risiko mit FH vergleichbar
- Lp (a) wird durch Nikotinsäure, E2, anabole Steroide und PCSK-9-Hemmer (max. 25%) gesenkt

Lipoprotein (a)



Apolipoprotein B

Bestimmung bei kombinierten Hyperlipidämien (Tg > 2 mM) zur Risikostratifizierung und zum Therapiemonitoring empfohlen

Lp(a)

Einmalige Bestimmung, da bei sehr hohen Werten (>1800 mg/l) Risiko ↑↑
Bei intermediärem Risiko als zusätzliche Entscheidungshilfe (>500 mg/l Risiko ↑)

Dutch Lipid Clinic Network Score zur Diagnosestellung einer heterozygoten Familiären Hypercholesterinämie

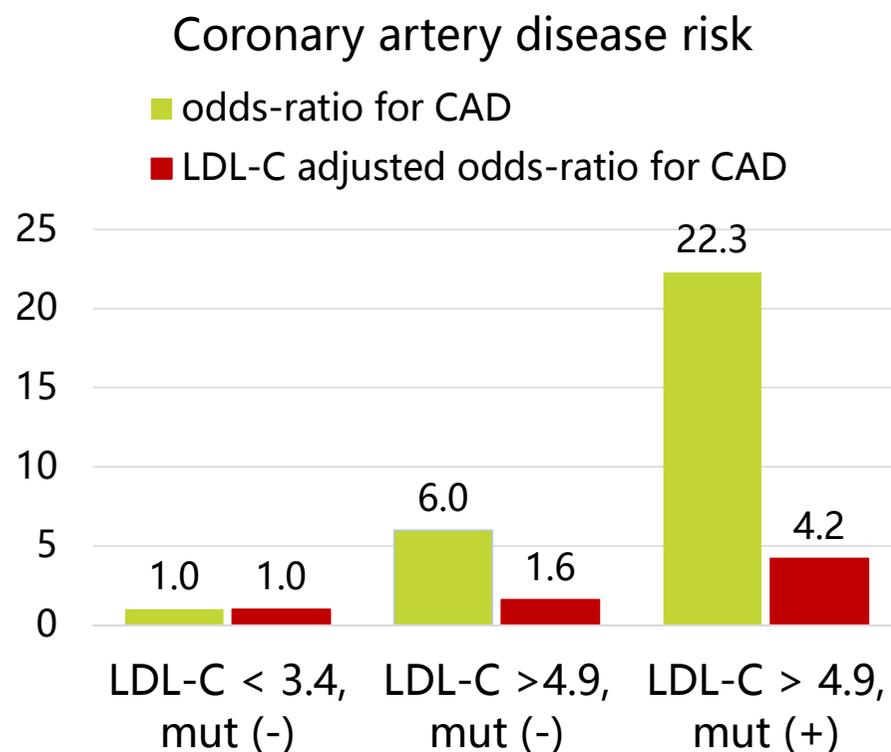
1. Familienanamnese (max. 2 Punkte): Erstgradig Verwandter mit	
a. Frühzeitiger (m < 55, f < 60) Koronarer Herzkrankheit	1
b. Plasma LDL-C >95. Perzentile	
• Bei Erwachsenen > 18 Jahren (5.5 mmol/l in CH)	1
• Bei < 18 jährigen	2
c. Sehnscheidenxanthomen oder Arcus lipoides	2
2. Persönliche Anamnese (max. 2 Punkte): Patient mit frühzeitiger (m < 55, f < 60)	
a. Koronarer Herzkrankheit	2
b. PAVK oder zerebrovaskulärer Erkrankung	1
3. Klinische Untersuchung (max. 6 Punkte)	
a. Sehnscheidenxanthome	6
b. Arcus cornealis (lipoides) vor dem 45. Lebensjahr	4
4. LDL-Cholesterin, mmol/l	
a. > 8.5	8
b. 6.5 – 8.4	5
c. 5.0 – 6.4	3
d. 4.0 – 4.9	1
5. Molekulargenetischer Nachweis einer Mutation im LDLR-, APOB- oder PCSK9-Gen	

Definitive Di. einer HeFH > 8 Pkte. Wahrscheinliche Di. HeFH 6-8 Pkte. Mögliche Di. einer HeFH 3-5 Pkte.

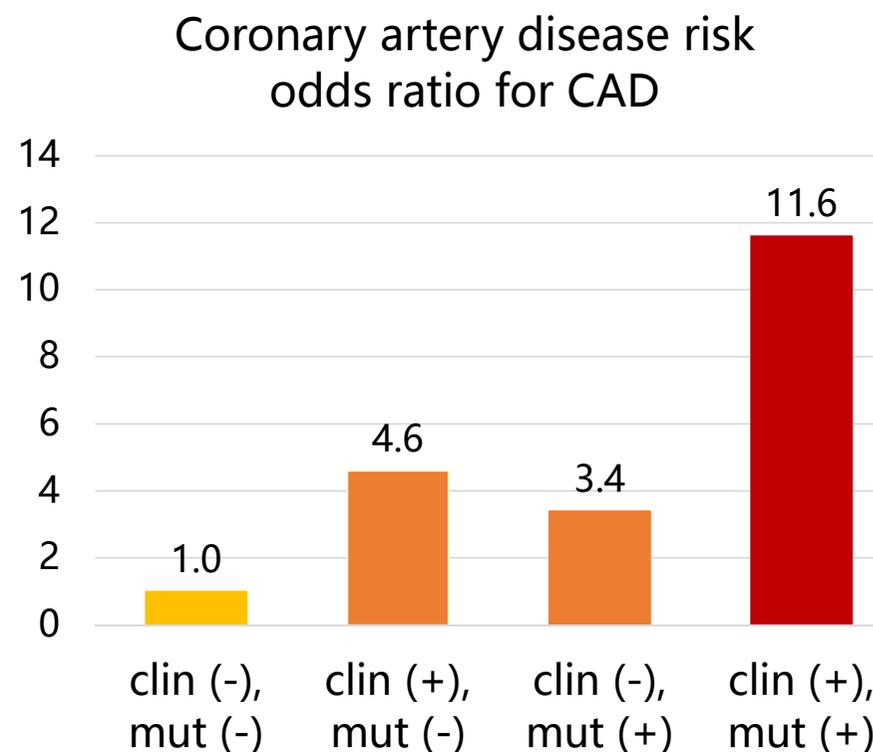
Kardiovaskuläre Erkrankungen bei 64 konsekutiven Patienten mit FH (Lipidsprechstunde Endo KSSG)

	n (%)
Klinische kardiovaskuläre Erkrankung (CVD)	33 (52%)
Alter bei Diagnose kv Erkrankung	46 (34-64)
Alter bei Diagnose Hypercholesterinämie	40 (9-65)
Diagnose CVD vor Diagnose Hypercholesterinämie	22/33 (66%)
Alter bei Start Statintherapie	42 (14-65)
Anzahl (%) oder Median (Bereich)	

Patienten mit monogener FH (LDLR-, APOB- und PCSK9-Mutation) und lipidsezifischen Stigmata (Xanthome, Arcus lipoides) haben unabhängig vom LDL-C ein höheres Risiko

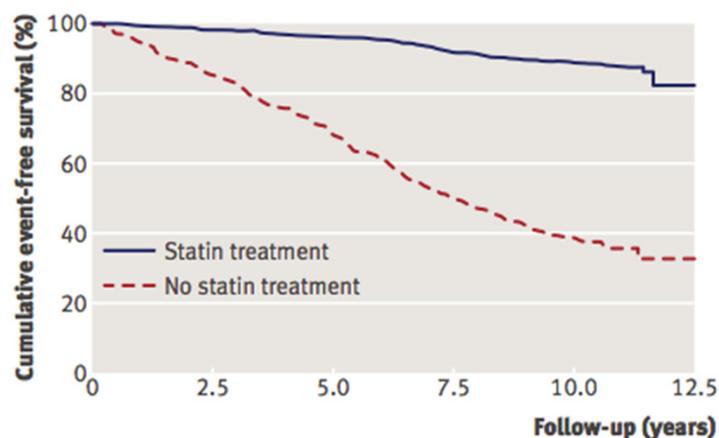


Khera et al., J Am Coll Cardiol 67:2578, 2016



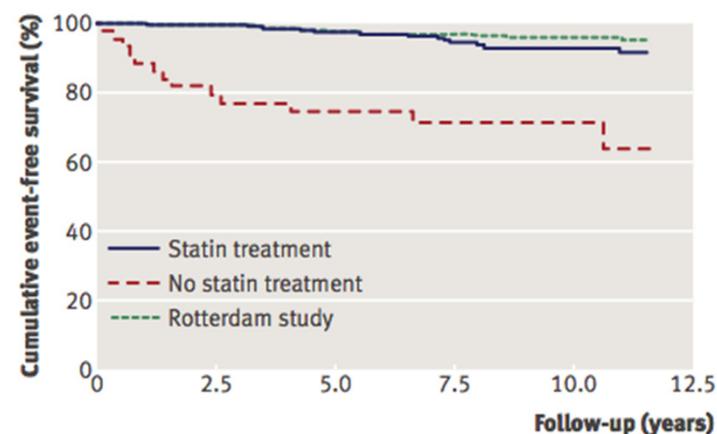
Tada et al., Eur Heart J 38:1573, 2017

Eine primärpräventive Statintherapie reduziert das Herzinfarkt-Risiko bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie auf jenes nicht Betroffener !



Überleben ohne Koronare Herzkrankheit bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterin-ämie mit (blaue Linie) und ohne (rote unterbrochene Linie) Statintherapie

**Simvastatin ø Dosis 33 mg, LDL-C ↓ 44%;
Atorvastatin ø Dosis 49 mg, LDL-C ↓ 49%;**



Überleben ohne Herzinfarkt bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie > 55 Jahre mit (blaue Linie) und ohne (rote unterbrochene Linie) Statintherapie und in der Bevölkerung ohne Familiäre Hypercholesterinämie (grüne unterbrochene Linie)

Familiäre Hypercholesterinämie

Familienabklärung obligat (!!!), Molekulargenetik (meistens) empfohlen

Frühzeitige (!) Statintherapie

PCSK9-Hemmer bei ASCVD oder primär sehr hohem LDL-C

Kardiovaskuläre Bildgebung zur Risikostratifizierung

Cardiovascular imaging for assessment of ASCVD risk

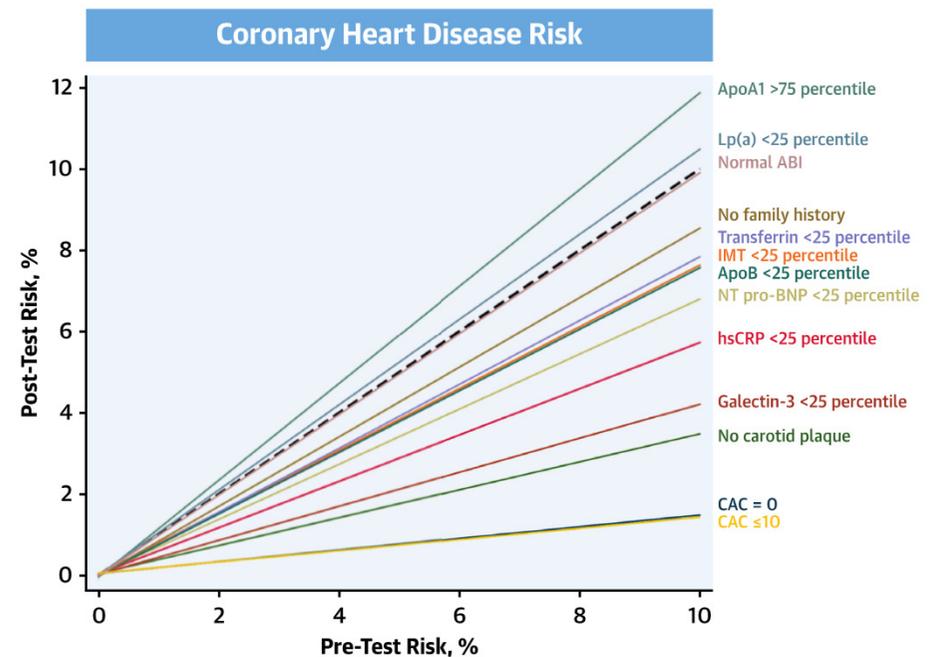
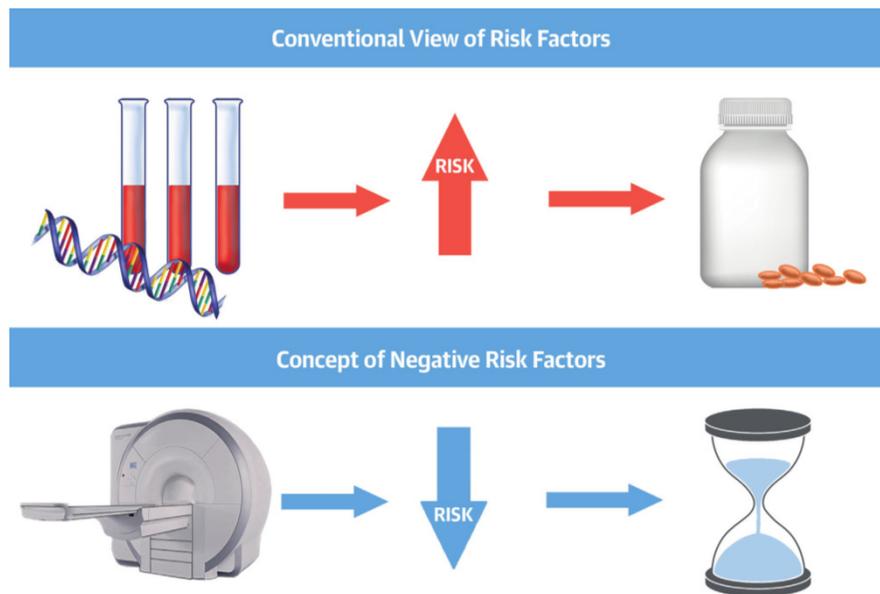
Assessment of arterial (carotid and/or femoral) plaque burden on arterial ultrasonography should be considered as a risk modifier in individuals at low or moderate risk.

Cardiovascular imaging for assessment of ASCVD risk

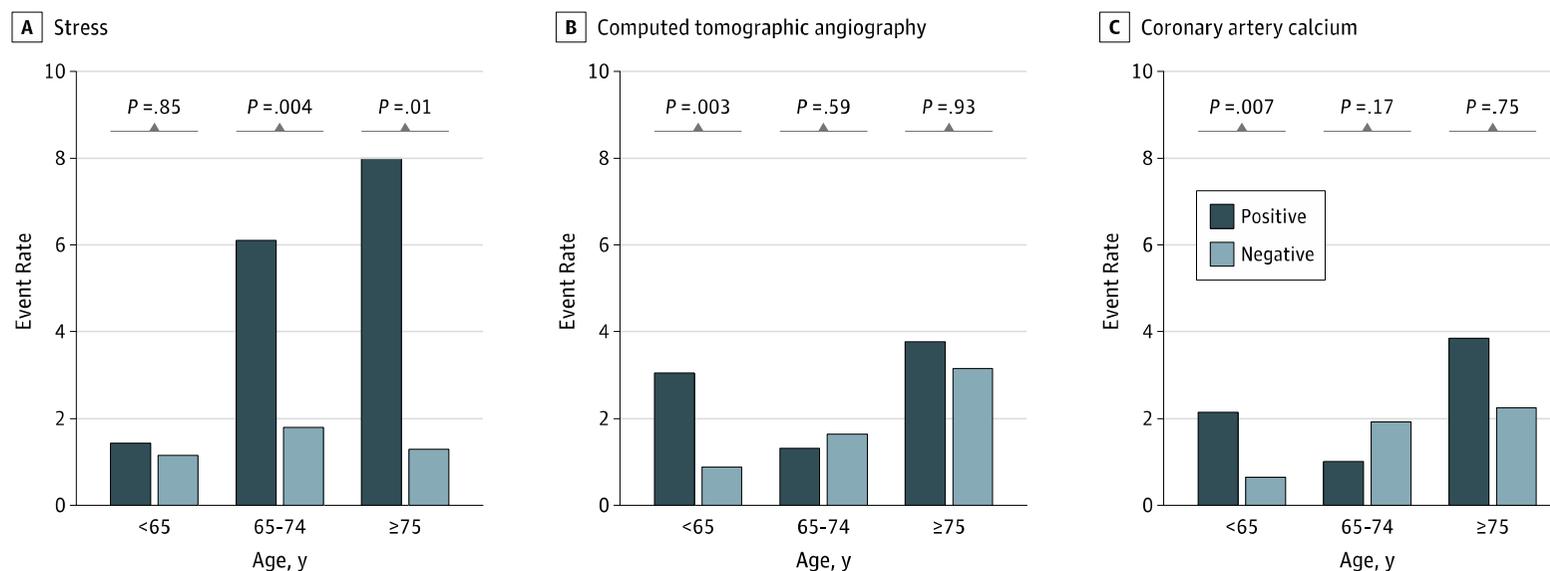
CAC score assessment with CT should be considered as a risk modifier in the CV risk assessment of asymptomatic individuals at low or moderate risk.

Neues Konzept: „negative Risikofaktoren“

-> fehlender Atherosklerosenachweis bei nicht-invasiver Bildgebung reduziert das kv Risiko



Negativer bildgebender Atherosklerosenachweis reduziert die Wahrscheinlichkeit für kv Ereignisse v.a. bei jüngeren Personen



A stress test result was defined as positive if there were ST-segment changes of ischemia or if the test was terminated early (<3 minutes) owing to reproduction of symptoms, arrhythmia, or hypotension during the stress test. For stress echocardiography and stress nuclear, test results were also considered positive with presence of inducible ischemia in at least 1 coronary territory.

Any obstructive disease on computed tomography angiography was considered a positive result; obstructive defined as an at least 50% lesion in left main or at least 70% obstruction in any other coronary artery. Coronary artery calcium (CAC) of at least 100 was considered positive; CAC 0 to 99 considered negative.

Kardiovaskuläres Imaging

Bei jüngeren Personen mit intermediärem Risiko ist ein fehlender bildgebender AS-Nachweis (bspw. CAC-Score) mit einem deutlich reduzierten kv Risiko assoziiert

Zusammenfassung

- Nicht-nüchtern Lipidprofil für Screening Standard, Apo B bei Hypertriglyzeridämie, DM, ... Standard, cave POCT
- Sekundärprävention, sehr hohes und hohes CV-Risiko
 - Tiefere LDL-C-Zielwerte -> Kombinationstherapien (Ezetimibe, PCSK9i ↑)
 - FH erkennen, behandeln und Familienscreening !
 - Starke Lp(a)-Erhöhung als „neue Entität“
- Primärprävention, intermediäres und tiefes CV-Risiko
 - Tiefere LDL-C-Zielwerte -> früher Statintherapie, aber auch Versuche einer verfeinerten Risikostratifizierung
 - U.a. Lp(a), v.a. Bildgebung