

Hypertriglyzeridämie: Wann und wie behandeln?

Erhöhte Triglyzeridwerte sind ein häufiger Befund in der Allgemeinarztpraxis. Dies wirft die Fragen auf, welche Bedeutung die Hypertriglyzeridämie hat, wann eine weitere Diagnostik und wann eine Therapie notwendig ist. Auf jeden Fall sollte ein solcher Befund immer in der Zusammenschau mit den übrigen Blutfettwerten (LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin) betrachtet werden.

Klaus G. Parhofer

Zirka 20 Prozent der Patienten, die eine Arztpraxis aufsuchen, weisen erhöhte Triglyzeridwerte auf (1). Welche Konsequenzen ergeben sich aus einem solchen Befund?

Klinische Bedeutung der Hypertriglyzeridämie

Die Hypertriglyzeridämie ist klinisch aus verschiedenen Gründen relevant:

- ▲ Hypertriglyzeridämie ist eine Markererkrankung für das metabolische Syndrom (2). Bei Hypertriglyzeridämie sollte deshalb nach anderen Manifestationen des metabolischen Syndroms wie Übergewicht, Hypertonus, Glukosestoffwechselstörung und niedrigem HDL-Cholesterin (HDL: high-density lipoprotein) gefahndet werden.
- ▲ Hypertriglyzeridämie ist kausal mit Atherosklerose verknüpft (3). Unabhängig von anderen Risikofaktoren haben Personen mit erhöhten Triglyzeridwerten ein erhöhtes Atheroskleroserisiko. Allerdings ist die Bedeutung bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen geringer als die des LDL-Cholesterins (LDL: low-density lipoprotein).
- ▲ Stark erhöhte Triglyzeridwerte (meist > 1000 mg/dl; ca. 10 mmol/l) stellen einen Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Pankreatitis dar (4). Dabei ist das Risiko bei Patienten mit familiärem Chylomikronämiesyndrom besonders hoch. Das familiäre Chylomikronämiesyndrom ist eine seltene angeborene Erkrankung des Fettstoffwechsels,

bei der triglyzeridreiche Lipoproteine nicht suffizient abgebaut werden können. Die Betroffenen zeichnen sich durch das Fehlen sekundärer Faktoren sowie eine ausgeprägte Hypertriglyzeridämie und Pankreatitisneigung oft bereits im Kindesalter aus.

Die oben geschilderten Zusammenhänge gelten sowohl für erhöhte Nüchtern- als auch erhöhte postprandiale Triglyzeridwerte, wobei eine Einteilung der Hypertriglyzeridämie normalerweise anhand von Nüchterntriglyzeriden erfolgt (Tabelle) und für postprandiale Triglyzeridwerte keine Grenzwerte definiert sind (4). Der Hypertriglyzeridämie liegt meist eine mehr oder weniger ausgeprägte genetische Prädisposition zugrunde, die dann zusammen mit Lebensstilfaktoren (Alter, Übergewicht, Alkohol, kohlenhydratreiche Ernährung) oder weiteren Erkrankungen (Diabetes, Cushing-Syndrom, HIV [humanes Immundefizienzvirus]) zur Manifestation führt.

Diagnostik

Während es lange Zeit als Dogma galt, dass Lipidwerte im Nüchternblut bestimmt werden sollen, hat sich dies gewandelt, und oft ist die Bestimmung im Nicht-Nüchtern-Blut ausreichend. Allerdings gibt es eine Reihe von Situationen, in denen Triglyzeride im nüchternen Zustand bestimmt werden sollten (Kasten 1), um eine möglichst gute Vergleichbarkeit herzustellen (5).

Um Lipidwerte korrekt interpretieren zu können, sollten eine Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin sowie eine Berechnung von Non-HDL-Cholesterin (Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin) erfolgen. Daneben sollte einmalig der Lipoprotein(a)-Wert bestimmt werden. Typischerweise ist bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie auch der Gesamtcholesterinwert erhöht und der HDL-Cholesterinwert erniedrigt. Häufig ist der LDL-Cholesterinwert unauffällig oder gar erniedrigt. Die Erhöhung des Gesamtcholesterinwertes beruht bei Hypertriglyzeridämie darauf, dass triglyzeridreiche

MERKSÄTZE

- ▶ Lebensstilmassnahmen (z. B. Gewichtsreduktion, Bewegung) sind vorrangig bei Hypertriglyzeridämie.
- ▶ Medikamente (Fibrate, Omega-3-Fettsäuren) kommen in Abhängigkeit vom individuellen Risiko zum Einsatz.
- ▶ Das Erreichen des LDL-Cholesterin-Ziels steht im Vordergrund.

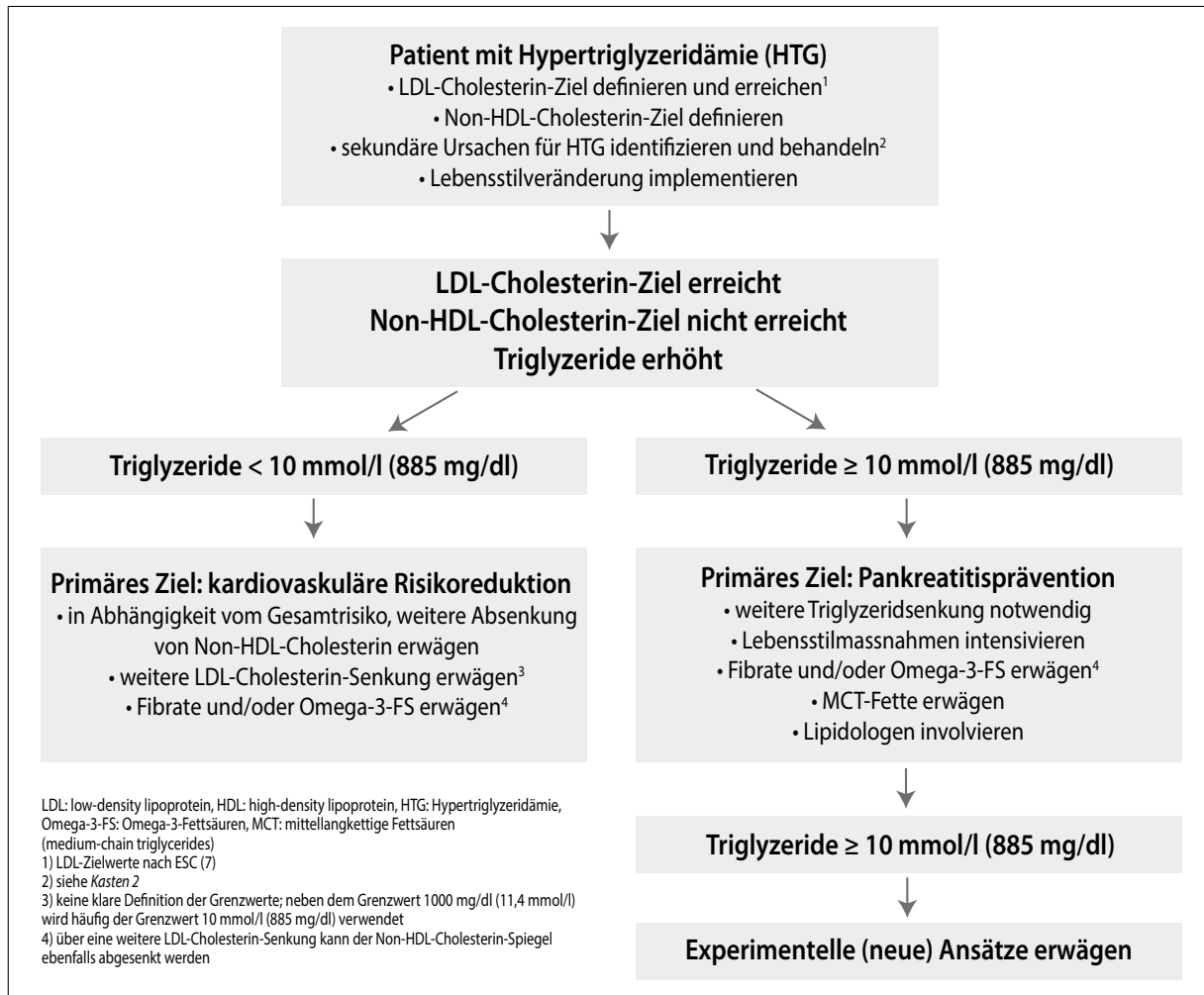


Abbildung: Möglicher Behandlungsalgorithmus bei Hypertriglyzeridämie (modifiziert nach [8])

Lipoproteine auch Cholesterin transportieren (sog. Remnant-Cholesterin) und bei deutlicher Erhöhung des Triglyzeridspiegels ein signifikanter Teil des Gesamtcholesterins auf diesen Anteil zurückzuführen ist. Selbst wenn Remnant-Cholesterin nicht direkt bestimmt wird, wird es über den Parameter Non-HDL-Cholesterin erfasst.

Da ausser HDL alle cholesterintransportierenden Lipoproteine atherogen sind, erlaubt die Bestimmung des Non-HDL-Cholesterins die Abschätzung des lipidassoziierten Risikos in einem Parameter (6). Eine ähnliche Information bietet die Apolipoprotein-B-Konzentration, da alle atherogenen Lipoproteine neben Cholesterin auch Apolipoprotein B enthalten. Mögliche sekundäre Ursachen für Hypertriglyzeridämie (*Kasten 2*) sollten beachtet werden.

Therapie

Ziel der therapeutischen Massnahmen ist es, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie das Risiko für akute Pankreatitiden zu reduzieren. Welches der beiden Ziele Vorrang hat, hängt von der Höhe der Triglyzeridwerte sowie den «Begleitumständen» ab. Bei einem Patienten mit Diabetes mellitus, Nephropathie und Triglyzeridwerten um 400 mg/dl (4,6 mmol/l) steht sicherlich die kardiovaskuläre Risikoreduktion, hingegen bei jüngeren, schlanken Patienten mit Tri-

glyzeridwerten von 1500 mg/dl (17 mmol/l) die Pankreatitisprävention im Vordergrund.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikoreduktion steht auch bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie beziehungsweise kombinierter Hyperlipoproteinämie das Erreichen der LDL-Cholesterin-Zielwerte an erster Stelle (7). Als sekundäres Ziel gilt der Non-HDL-Cholesterin-Wert, da mit diesem das mit Hypertriglyzeridämie assoziierte kardiovaskuläre Risiko erfasst wird. Für die Erreichung des LDL-Cholesterin-Zielwerts sollten primär Lebensstilmassnahmen, Statine, Ezetimib und in Abhängigkeit von der klinischen Situation PCSK9-Inhibitoren (PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9) zum Einsatz kommen.

Spezifische Therapie bei erhöhten Triglyzeriden

Ein mögliches therapeutisches Vorgehen zur Behandlung von Hypertriglyzeridämien ist in der *Abbildung* skizziert (8).

Lebensstilmassnahmen

Lebensstilmassnahmen spielen bei der Behandlung der Hypertriglyzeridämie eine überragende Rolle. Dabei sind der Verzicht auf Alkohol sowie eine reduzierte Zufuhr an schnell verstoffwechselbaren Kohlenhydraten besonders wichtig (4). Eine Ernährungsberatung ist also essenziell. Zusätzlich ist

Tabelle:

Einteilung der Hypertriglyzeridämie anhand von Nüchterntriglyzeridwerten (4)

| Bezeichnung | Triglyzeridwerte | Klinische Bedeutung |
|-------------------------------|-------------------------------------|--|
| Normalbefund | < 150 mg/dl < 1,7 mmol/l | |
| Moderate Hypertriglyzeridämie | 150–1000 mg/dl* 1,7–11,4 mmol/l* | ▲ Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht ▲ Risiko für akute Pankreatitis gering erhöht |
| Schwere Hypertriglyzeridämie | > 1000 mg/dl* > 11,4 mmol/l* | ▲ Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gering erhöht ▲ Risiko für akute Pankreatitis deutlich erhöht (dosisabhängig) |

* teilweise werden als Grenzwert auch 10 mmol/l (885 mg/dl) angegeben

eine Steigerung der körperlichen Aktivität wichtig. Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte eine gute Blutzuckereinstellung, bei Patienten mit Übergewicht eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.

Eine triglyzeridsenkende medikamentöse Therapie sollte erst nach Umsetzung der Lebensstilmaßnahmen und nach Ausschaltung sekundärer Faktoren (Diabetes mellitus) begonnen werden. Aufgrund der insgesamt eher kontroversen Datenlage (siehe unten) sollten spezifische medikamentöse triglyzeridsenkende Massnahmen zurückhaltend eingesetzt werden.

Fibrate

Fibrate können Triglyzeridwerte um 20 bis 70 Prozent reduzieren. Studien aus der «Vor-Statins-Ära» konnten dabei zeigen, dass sich eine Fibrattherapie in eine kardiovaskuläre Risikoreduktion übersetzt. Im Gegensatz dazu zeigen Studien, in welchen Fibrate in Kombination mit Statinen eingesetzt wurden, keinen zusätzlichen Nutzen (9). Bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie und sehr hohem kardiovaskulären Risiko (z. B. progrediente Atheroskleroseerkrankung trotz Erreichen der LDL-Cholesterin-Zielwerte) kann eine Kombinationstherapie mit Fibraten erwogen werden, da Subgruppenanalysen auf einen Nutzen hinweisen. Die unter dieser Kombination gelegentlich beschriebene gehäufte Myopathie wird nur beobachtet, wenn Gemfibrozil als Fibrat eingesetzt wird, wohingegen dies bei Fenofibrat nicht auftritt.

Omega-3-Fettsäuren

In niedriger Dosis (1 g/Tag) haben Omega-3-Fettsäuren nur einen geringen Einfluss auf die Triglyzeridspiegel. Daneben zeigen Studien, dass die Gabe von niedrig dosierten Omega-3-Fettsäuren zu keiner kardiovaskulären Risikoreduktion führt (10). Die Gabe von niedrig dosierten Omega-3-Fettsäuren ist deshalb weder zur Triglyzeridsenkung noch zur kardiovaskulären Prävention geeignet.

In höherer Dosierung (≥ 2 g) zeigen Omega-3-Fettsäuren einen deutlich triglyzeridsenkenden Effekt. Im Rahmen einer grossen Endpunktstudie (REDUCE-IT) konnte kürzlich gezeigt werden, dass unter der Gabe von Eicosapentaensäure (EPA) 4 g/Tag kardiovaskuläre Endpunkte signifikant reduziert werden können (11). Vor einer allgemeinen Empfehlung zum Einsatz von hoch dosierter EPA sollten weitere Studien abgewartet werden. Für Omega-3-Fettsäuren gilt, dass bei schweren Hypertriglyzeridämien ein Therapieversuch durchgeführt werden sollte, um zu evaluieren, mit welchen Ansätzen und gegebenenfalls Kombinationen die Triglyzeridwerte am besten abgesenkt werden können.

MCT-Fette

Da sogenannte MCT-Fette, also mittellangkettige Fettsäuren (MCT: medium-chain triglycerides), nicht über Chylomikronen verstoffwechselt werden, kommt es nach Konsum von MCT-Fetten auch zu keiner Hypertriglyzeridämie (12). Es kann deshalb sinnvoll sein, einen Teil der Fettzufuhr auf MCT-Fette umzustellen. Endpunktstudien zu diesem Ansatz liegen nicht vor.

Neue Therapieansätze

Für Patienten mit dem sogenannten familiären Chylomikronämiesyndrom, einer sehr seltenen angeborenen Hypertriglyzeridämie, die oft bereits in der Jugend zu einem massiven Anstieg der Triglyzeride und zu akuten Pankreatitiden führt, steht neuerdings das Apolipoprotein-C-(ApoC-)III-Antisense-Oligonukleotid Volanesorsen zur Verfügung (13). Der Einsatz dieses Medikaments bleibt aber Spezialambulanzen vorbehalten.

Akute Pankreatitis bei schwerer Hypertriglyzeridämie

Tritt bei einer schweren Hypertriglyzeridämie (> 1000 mg/dl; > 10 mmol/l) eine akute Pankreatitis auf, sollten eine strikte Nahrungskarenz und eine intravenöse Flüssigkeitssubstitu-

Kasten 1:

In folgenden Situationen sollten Triglyzeride im Nüchternblut bestimmt werden (5)

- ▲ Nicht-Nüchtern-Triglyzeride > 440 mg/dl (5 mmol/l)
- ▲ bekannte Hypertriglyzeridämie
- ▲ nach hypertriglyzeridämieassoziiertes Pankreatitis
- ▲ vor Beginn einer Therapie mit Medikamenten, die Hypertriglyzeridämie auslösen können
- ▲ wenn andere Bestimmungen eine Nüchternblutabnahme notwendig machen (z. B. Blutzuckerbestimmung oder Medikamentenspiegel)

Kasten 2:

Sekundäre Ursachen für Hypertriglyzeridämie (4)

- ▲ Übergewicht/Adipositas
- ▲ metabolisches Syndrom
- ▲ Diabetes mellitus
- ▲ vermehrter Alkoholkonsum
- ▲ exzessive Kalorienzufuhr (als Fett oder schnell verstoffwechselbare Kohlenhydrate)
- ▲ Hypothyreose
- ▲ Nierenerkrankungen (v. a. nephrotisches Syndrom)
- ▲ Paraproteinämie
- ▲ systemischer Lupus erythematodes
- ▲ Anorexia nervosa
- ▲ Glykogenosen
- ▲ Sepsis
- ▲ Schwangerschaft
- ▲ Medikamente: Steroide, Östrogene, Anabolika, Tamoxifen, Thiazide, nicht kardi selektive Betablocker, Cyclophosphamid, Cyclosporine, Proteaseinhibitoren, Gallensäurebinder, Clozapin, atypische Antipsychotika, Antidepressiva usw.

tion etabliert werden. Es muss individuell entschieden werden, ob eine Plasmapherese durchgeführt werden soll.

Fazit

Hypertriglyzeridämien können isoliert oder in Kombination mit LDL-Hypercholesterinämie auftreten. Bei einer moderaten Hypertriglyzeridämie dominiert das erhöhte kardiovaskuläre Risiko, bei einer schweren Hypertriglyzeridämie das erhöhte Pankreatitisrisiko.

Ursächlich kommen meist Lebensstilfaktoren und Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus oder Adipositas) auf dem Boden einer genetischen Prädisposition zum Tragen. Bei schweren Hypertriglyzeridämien steht oft die genetische Prädisposition im Vordergrund. ▲

Prof. Dr. Klaus G. Parhofer
 Medizinische Klinik IV – Grosshadern
 Klinikum der Universität München
 D-81377 München

Interessenlage: Der Autor gibt an, Vortragshonorare, Honorare für Advisory-Board-Tätigkeit, Honorare für Data-Monitoring-Committee-Tätigkeit und/oder Forschungsunterstützung von folgenden Unternehmen erhalten zu haben: Aegerion, Akcea, Amarin, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, Regeneron, Sanofi.

Dieser Artikel erschien erstmals in «doctors today» 5/22. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Jaross W et al.: Comparison of risk factors for coronary heart disease in Dresden and Munster. Results of the DRECAN (Dresden Cardiovascular Risk and Nutrition) study and the PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) Study. Eur J Epidemiol. 1994;10(3):307-315.
2. Alberti KG et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-1645.
3. Pedersen SB et al.: Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. JAMA Intern Med. 2016;176(12):1834-1842.
4. Hegele RA et al.: The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(8):655-666.
5. Nordestgaard BG et al.: Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J. 2016;37(25):1944-1958.
6. Varbo A, Nordestgaard BG: Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112 512 individuals from the general population. Ann Neurol. 2019;85(4):550-559.
7. Mach F 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.
8. Parhofer KG, Laufs U: The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(49):825-832.
9. ACCORD Study Group; Ginsberg HN et al.: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1563-1574.
10. Aung T et al.: Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. JAMA Cardiol. 2018;3(3):225-234.
11. Bhatt DL et al.: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11-22.
12. Mizushima T et al.: Prevention of hyperlipidemic acute pancreatitis during pregnancy with medium-chain triglyceride nutritional support. Int J Pancreatol. 1998;23(3):187-192.
13. Witztum JL et al.: Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. N Engl J Med. 2019;381(6):531-542.