

Hypertriglyzeridämie als Risikofaktor – Neue therapeutische Möglichkeiten

Autor:innen

Triglyzeride: Basics, Epidemiologie und Risiko

Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi

*Vorstand der Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder Konventhospital Linz
Leiter des Klinischen Forschungsinstituts für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen,
Medizinische Fakultät, JKU, Linz*

Leber, Genetik und Lipidmanagement

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig, MBA

*Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung und Leiter des Karl Landsteiner-Instituts für
Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien*

Therapieoptionen mit Fokus auf Icosapent-Ethyl

MR OA Dr. Helmut Brath

Oberarzt an der Diabetes- und Fettstoffwechselambulanz im Gesundheitszentrum Favoriten, Wien

Lecture Board

Dr. Georg Engstler, MSc, MBA

Dr. Georg Endler

Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Hypertriglyzeridämie ist mehr als ein beiläufiger Laborbefund. Sie signalisiert ein atherogenes Stoffwechsell milieu, ist eng mit Insulinresistenz und Fettleber verknüpft und erhöht sowohl das kardiovaskuläre Risiko als auch die Gefahr einer akuten Pankreatitis. Ausgewählte Wirkstoffe unterstützen die Therapie – an einer gründlichen Lebensstilmodifikation kommt jedoch niemand vorbei.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Inhalt

Triglyzeride: Basics, Epidemiologie und Risiko.....	3
Leber, Genetik und Lipidmanagement.....	14
Therapieoptionen mit Fokus auf Icosapent-Ethyl.....	20

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Triglyzeride: Basics, Epidemiologie und Risiko

Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Vorstand der Abteilung für Innere Medizin,
Barmherzige Brüder Konventhospital Linz
Leiter des Klinischen Forschungsinstituts für
kardiovaskuläre und metabolische
Erkrankungen, Medizinische Fakultät, JKU,
Linz

Erhöhte Triglyzeridwerte gelten seit Langem als Indikator für kardiovaskuläre Erkrankungen – ihre klinische Bedeutung ist allerdings komplex, denn erhöhte Triglyzeride führen nicht unmittelbar zu Atherosklerose: Entscheidend ist vielmehr, in welchen Lipoproteinen sie transportiert werden und was mit diesen Partikeln im Lauf des Stoffwechsels geschieht. Insbesondere die Abbauprodukte triglyzeridreicher Lipoproteine, die sogenannten Remnants, gelten heute als zentrale atherogene Akteure.

So komplex die Situation bei den kardiovaskulären Erkrankungen ist, so eindeutig ist sie, wenn es um die Bauchspeicheldrüse geht: Ab einem Wert von 1.000 mg/dl werden die Triglyzeride selbst pathophysiologisch wirksam und können eine akute Pankreatitis auslösen, die als wichtiges Symptom des familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS) gilt.

Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

In den allermeisten Fällen entstehen erhöhte Triglyzeridwerte aufgrund sekundärer, häufig lebensstilassoziierter Störungen. Diese sekundäre Hypertriglyzeridämie erhöht das Risiko für Myokardinfarkt um das Fünffache, jenes für eine koronare Herzerkrankung um das Drei- und das Risiko für Gesamtmortalität um das 2,2-Fache. Klinisch belegt die MIRACL-Studie das kurzzeitige Risiko nach akutem Koronarsyndrom. Die DAL-OUTCOMES-Studie zeigt ähnliche Ergebnisse, ebenso wie die Untersuchung von Raposeiras-Roubin S. et al. (Abb. 1 bis 3).

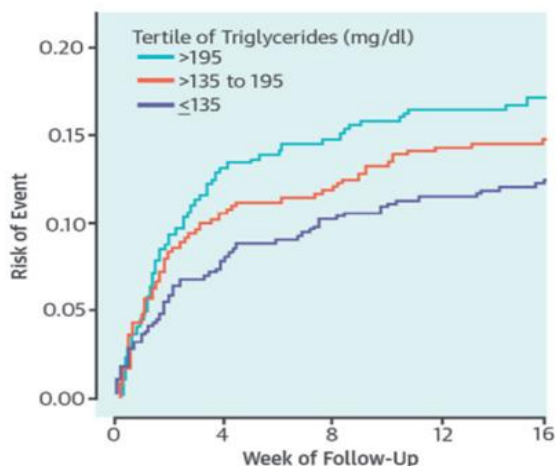


Abb. 1: Das Chart aus der MIRACL-Studie zeigt eine kurzfristige kumulative Inzidenz von Ereignissen je nach Tertil der Triglyzeride in der Atorvastatin-Gruppe. Zeitpunkt 0 entspricht einem Mittelwert von 63 Stunden nach dem akuten Koronarsyndrom (ACS). Das Follow-up betrug 16 Wochen. Die rote Linie zeigt Patient:innen mit Werten von 135 bis 195 mg/dl, die blaue Kurve Werte größer 195 mg/dl. Zu sehen ist ein signifikanter Unterschied im Risiko für ischämische Ereignisse nach nur wenigen Wochen. Quelle: Schwartz G et al. JACC 2015

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

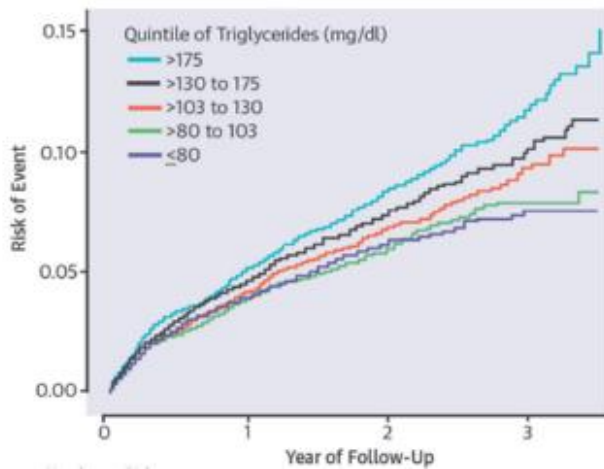


Abb. 2: Die DAL-OUTCOMES-Studie belegt das langfristige Risiko nach akutem Koronarsyndrom; hier in Jahren angegeben. Es geht eindeutig hervor: Erhöhte Triglyzeride befeuern auch das kardiovaskuläre Risiko. Quelle: Schwartz G et al. JACC 2015

Assoziation von Triglyceriden mit Plaques und der Anzahl von erkrankten Gefäßabschnitten

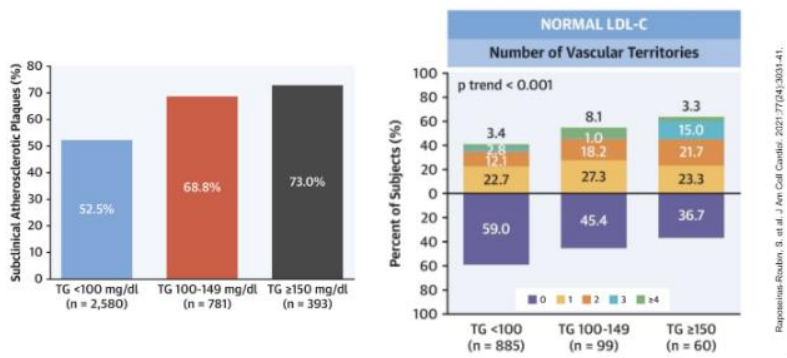


Abb. 3: Links die Anzahl atherosklerotischer Plaques nach Höhe der Triglyzeridwerte (TG). Rechts die Anzahl der betroffenen vaskulären Gefäßsysteme: Je nach TG-Wert sind ein bis drei Gefäßbetten betroffen. Je höher die Triglyzeride, umso eher entwickeln die Patient:innen Atherosklerose. Quelle: Raposeiras-Roubin, S. et al. JACC 2021

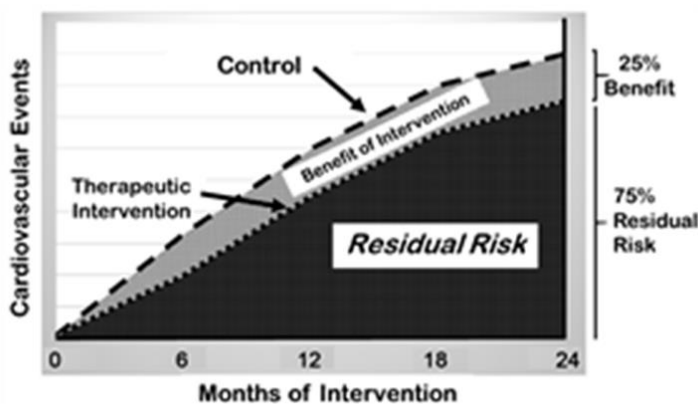


Abb. 4: 24-monatige Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor im Vergleich zu Statin-Kontrollgruppe. Trotz einer 25-prozentigen Verringerung des LDL-C nach zwei Jahren traten bei vielen Patient:innen immer noch kardiovaskuläre Ereignisse auf. Quelle: Schade D, Eaton R. World J Cardiovasc Dis 2018

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

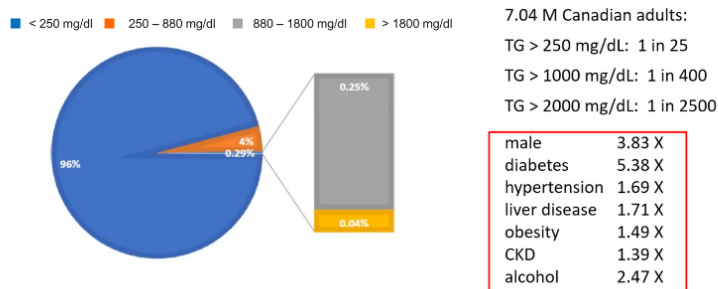
Epidemiologie der Hypertriglyzeridämie

Für Österreich liegen leider keine epidemiologischen Daten zur Hypertriglyzeridämie vor, doch wir können uns an kanadischen und dänischen Untersuchungen orientieren. Demnach wiesen in Kanada 96 Prozent der insgesamt sieben

Millionen Proben Triglyzeridwerte von unter 250 mg/dl auf, vier Prozent lagen im Bereich von 250 bis 880 mg/dl – jenem Level, ab dem atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankungen in der Regel erstmals sichtbar werden (Abb. 5 und 6).

Verteilung der gemessenen Triglyceridwerte Personen > 18 Jahre in Canada

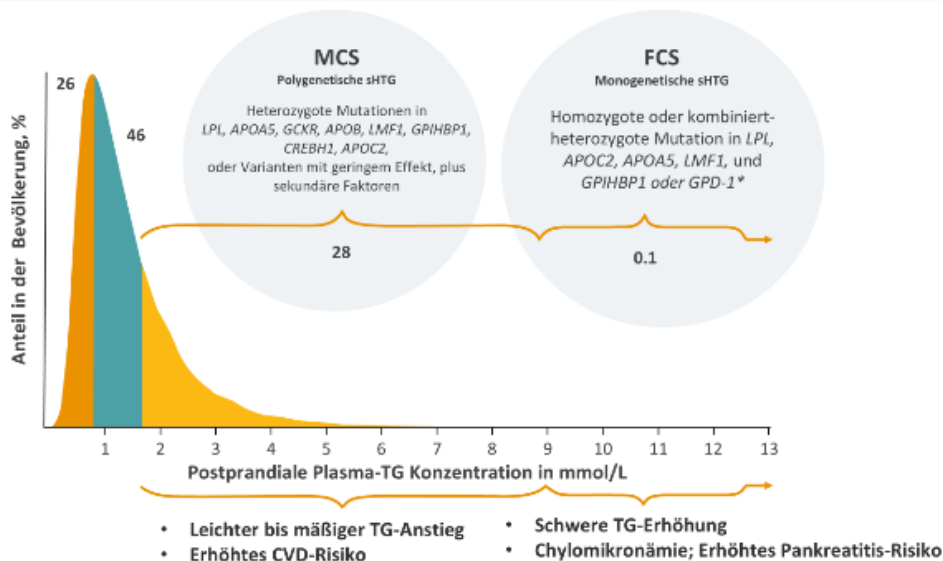
Verteilung der gemessenen Triglyceridwerte bei 7 Millionen Personen > 18 Jahre in Canada



Berberich A et al. Lipids Health Dis 2021 Jul 19:S1933-2874(21)00118-5

Abb. 5: Daten aus Kanada zeigen: Vier Prozent der Proben lagen im Bereich von 250 bis 880 mg/dl – jenem Level, ab dem atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankungen sichtbar werden. Quelle: Berberich A et al. Lipids Health Dis 2021

Verteilung in Dänemark



12

Abb. 6: Die allermeisten Fälle von Hypertriglyzeridämie sind auf das multifaktorielle Chylomikronämie-Syndrom (MCS) zurückzuführen.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Ursachen der Hypertriglyzeridämie

In den allermeisten Fällen sind erhöhte Triglyzeridwerte nicht primär genetisch bedingt, sondern entstehen aufgrund des Lebensstils oder sekundärer, häufig lebensstilassoziierter Störungen: Eine zentrale Rolle spielt die übermäßige Zufuhr einfacher Kohlenhydrate in Form von Zucker, Weißmehlprodukten und süßen Getränken (inklusive frisch gepresster Fruchtsäfte). Diese schnell resorbierbaren Kohlenhydrate sind aus verschiedensten Gründen für die Hypertriglyzeridämie verantwortlich: Sie fördern unter anderem die De-novo-Lipogenese in der Leber, erhöhen die Produktion der Very Low Density Lipoproteins (VLDL), verringern die LPL-Clearance und erhöhen die Anzahl der postprandialen Remnants.

Der weitverbreitete Versuch, Zucker durch Süßstoffe zu ersetzen, erweist sich dabei oft als wenig hilfreich, denn wir wissen, dass ein Großteil der eingesparten Kalorien später kompensiert wird und der Appetit auf Kuchen oder Limonade bestehen bleibt. Nachhaltiger ist es, die Vorliebe für Süßes schrittweise zu reduzieren und idealerweise ganz auf Zucker zu verzichten.

Alkohol ist ein weiterer entscheidender Treiber der Hypertriglyzeridämie – und zwar schon in kleinsten Mengen, denn jeder Tropfen setzt Fettsäuren aus der Leber frei. Zudem verstärkt Alkohol alle Mechanismen,

die zu erhöhten Triglyzeridwerten führen. Es ist daher immer sinnvoll, betroffene Patient:innen nach ihrem Alkoholkonsum zu befragen und gegebenenfalls zu zwei bis drei Wochen Karenz zu raten. Sehr häufig normalisieren sich die Werte daraufhin.

Auch verschiedene Grunderkrankungen können mit einer Hypertriglyzeridämie einhergehen: Diabetes ist ein Haupttreiber der sekundären Hypertriglyzeridämie, die hauptsächlich auf der Insulinresistenz fußt. Klassischerweise haben Patient:innen mit Diabetes erhöhte Triglyzeridwerte von 150 oder 250 mg/dl, das HDL-Cholesterin liegt im Normbereich. LDL ist nicht oder kaum erhöht, spielt jedoch eine wichtige Rolle, denn die kleinen, aggressiven LDL-Moleküle erhöhen das Atheroskleroserisiko zusätzlich.

Weitere Ursachen der Hypertriglyzeridämie sind Bewegungsmangel, das metabolische Syndrom, Übergewicht und Adipositas, Schilddrüsenunterfunktion sowie Leber- und Nierenerkrankungen. Auch einige Medikamente können sich negativ auf die Triglyzeridspiegel auswirken (Abb. 7).

Eine genetische Ursache ist dagegen selten: Nur in Einzelfällen liegt eine vererbte Störung des Fettstoffwechsels vor, wie etwa das familiäre Chylomikronämie-Syndrom, das mit übermäßig hohen Triglyzeridwerten und einem erhöhten Risiko für Pankreatitiden einhergeht.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Lebensstil	Erkrankungen	Medikamente
Übermäßige Kalorienzufuhr	Diabetes	Kortikosteroide
Übermäßige Fettzufuhr	Hypothyreose	Orales Östrogen
Übermäßige Aufnahme einfacher Zucker	Nierenerkrankung	Retinsäure-Derivate
Übergewicht/Adipositas	HIV-Infektion	Beta-adrenerge Blocker
Alkoholkonsum	Cushing-Syndrom	Thiazid-Diuretika
Schwangerschaft	Akromegalie	Protease-Inhibitoren
	Wachstumshormonmangel	Gallensäure-Sequestriermittel
	Lipodystrophie	Antipsychotische Medikamente
	Paraproteinämie	Cyclosporin/Tacrolimus
	Nephrotisches Syndrom	L-Asparaginase
	Entzündliche Erkrankungen	Interferon alpha 2b
		Cyclophosphamid

Abb. 7: Ursachen der Hypertriglyzeridämie: Wer auf Spurensuche geht, hat zahlreiche Verdächtige zur Auswahl.

Standards des Lipidlabor

Wer das Risiko einer akuten Pankreatitis abschätzen möchte, hat es leicht: Hier genügt bereits der isoliert erhöhte Triglyzeridwert ab 1.000 mg/dl. Komplexer wird es für alle, die Aussagen zum kardiovaskulären Risiko treffen möchten. Hier umfasst das Standard-Lipidlabor:

- Gesamt-Cholesterin, LDL-C, HDL-C
- Triglyzeride: Diese sind ein Surrogat aus allen triglyzeridreichen Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL, IDL) und deren Remnants

- Das Non-HDL-C errechnet sich aus der Differenz von Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin. Dieser Wert wird laut den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) als Input für die SCORE2- und SCORE2-OP-Risiko-Algorithmen verwendet und dient der Einschätzung der LDL-Ziele¹

Lipoprotein(a) sollte zumindest einmal im Leben bestimmt werden. Es ist – ähnlich wie das LDL-Cholesterin – ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor und wirkt zudem als

Risikomodulator. Seine Bestimmung gewinnt zusätzlich an Bedeutung, da sich vielversprechende Wirkstoffe für gezielte Lp(a)-senkende Therapien in der Pipeline befinden.

¹ Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, Delgado V, Fabin N, Ference BA, Graham IM, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard BG, Richter DJ, Sabatine MS; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: Eur Heart J. 2025 Dec 19:ehaf1036. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1036. PMID: 40878289.

Bei diagnostischen Unklarheiten oder nach Überweisung zu spezialisierten Einrichtungen können weiterführende Parameter erhoben werden, darunter Remnant-Cholesterin (VLDL/IDL) sowie Apolipoprotein B, da dieses die Anzahl atherogener Lipoproteinpartikel widerspiegelt und bei Patient:innen mit Hypertriglyceridämie häufig eine bessere Risikostratifizierung erlaubt als das LDL-Cholesterin allein. Bei Verdacht auf

FCS sind zudem genetische Untersuchungen sinnvoll.

Auch die Bestimmung der LDL-Partikelgröße kann zusätzliche Informationen liefern, ist jedoch aufwendig und in der Regel nur als Privatleistung verfügbar. Keinen Bedarf mehr gibt es für die Bestimmung der HDL/LDL-Ratio, obwohl diese in der Vorsorgeuntersuchung noch verankert ist.

Die Blutabnahme zur Bestimmung der Triglyzeride muss nüchtern erfolgen; mit der letzten Mahlzeit zehn bis zwölf Stunden vor Entnahme. Nur unter diesen Bedingungen spiegeln die gemessenen Triglyzeride überwiegend VLDL und Remnants wider und

nicht postprandial entstandene Chylomikronen. Ein erhöhter Triglyzeridwert im Nüchternzustand spricht immer für eine endogene Störung.

Beurteilung der Triglyzeridwerte

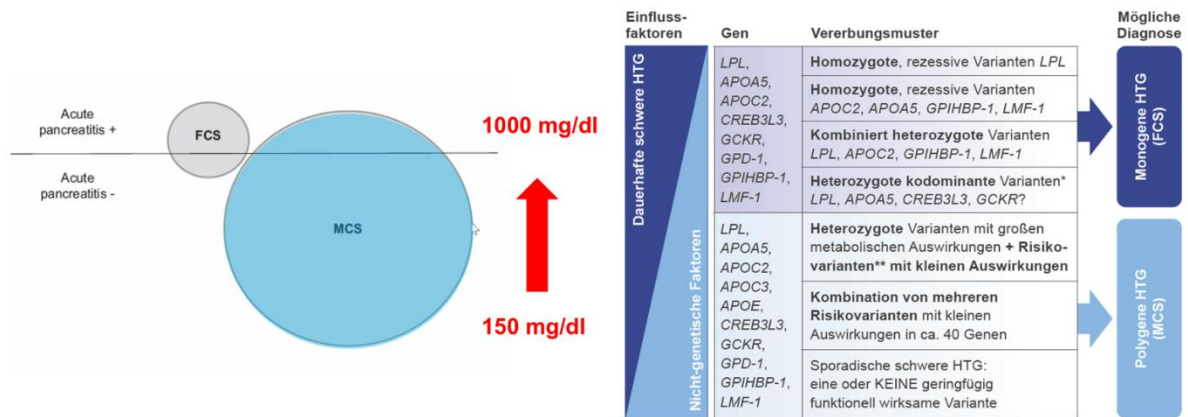
Triglyzeridkonzentrationen unter 150 mg/dl gelten als physiologisch. Werte zwischen 150 und 499 mg/dl werden als mäßige Hypertriglyceridämie eingestuft, Konzentrationen zwischen 500 und 999 mg/dl als mäßige bis schwere Hypertriglyceridämie. Eine schwere Hypertriglyceridämie wird ab einem Wert von 1.000 mg/dl diagnostiziert (Abb. 8).

Die allermeisten Patient:innen mit Triglyzeridwerten bis 1.000 mg/dl erwerben diese durch die oben genannten, nicht genetischen Faktoren (sekundäre Hypertriglyceridämie); monogenetische oder heterozygote Formen sind selten. Für die sekundäre Hypertriglyceridämie gilt: Das kardiovaskuläre Risiko steigt nicht erst bei sehr hohen Werten, sondern bereits früh – und zwar stufenweise mit jedem 50-mg/dl-Schritt (Abb. 9 und 10).

Normal	< 150 mg/dl	physiologischer Bereich
mäßige Hypertriglyceridämie	150 – 499 mg/dl	erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen
mäßige bis schwere Hypertriglyceridämie	500 – 999 mg/dl	deutlich erhöht, Risiko für Pankreatitis steigt
schwere Hypertriglyceridämie	≥ 1000 mg/dl	hohes Risiko für akute Pankreatitis

Abb. 8: Einstufung der Hypertriglyceridämie-Grade.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).



Modifiziert nach Moulin et al, 20186

Abb. 9: Die allermeisten Patient:innen mit Triglyceridwerten bis 1.000 mg/dl erwerben diese durch nicht-genetische Faktoren (multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom/MCS). Modifiziert nach Moulin et al. 2018

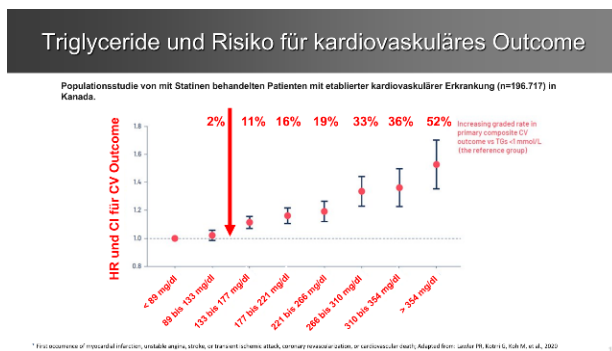


Abb. 10: Eine Populationsstudie an 200.000 Patient:innen zeigt, wie das kardiovaskuläre Risiko ab einem Wert von 150 mg/dl (roter Pfeil) mit jedem weiteren 50er-Schritt steigt. Alle Patient:innen wurden mit Statinen behandelt, das LDL-Risiko fällt somit weg. Übrig bleibt das Risiko allein durch die hohen Triglyceride. Modifiziert nach: Lawler PR, Kotrri G, Koh M, et al. 2020

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).



Abb. 11: Probe nach über zwölfstündigem Fasten. Erhöhtes ASCVD- und Pankreatitis-Risiko. Obwohl nicht zwingend ein Hinweis auf eine seltene genetische Lipidstoffwechselstörung, sollte ein solches Röhrchen zu einer entsprechenden Untersuchung animieren.

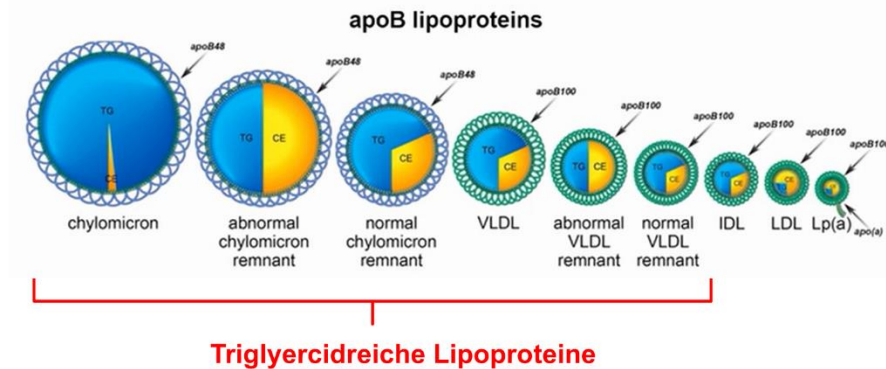
Triglyzeridanteil der Lipoproteine

Lipoproteine sind wasserlösliche Komplexe aus Lipiden und Apolipoproteinen, die als Transportvehikel für wasserunlösliche Fette wie Cholesterin und Triglyzeride im Blut dienen. Zu den triglyzeridhaltigen Lipoproteinen gehören Chylomikronen, VLDL und IDL, einschließlich ihrer jeweiligen Remnantpartikel. Auch LDL und Lipoprotein (a) enthalten Triglyzeride, allerdings in deutlich geringerem Ausmaß, denn der Triglyzeridanteil nimmt entlang des Stoffwechselwegs kontinuierlich ab: Chylomikronen bestehen zu etwa 90 Prozent aus Triglyzeriden, im Zuge von Abbau und Spaltung sinkt dieser Anteil bei den VLDL auf rund 50 Prozent, während LDL-Partikel nur noch etwa acht Prozent Triglyzeride enthalten.

Parallel dazu steigt der relative Cholesteringehalt der Partikel an (Abb. 12).

Remnants entstehen beim schrittweisen Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine im Blut, enthalten nur noch wenig Triglyzeride, dafür jedoch relativ viel Cholesterin. Sie sind klein genug, um in die Gefäßwand einzudringen, wo sie zur Entstehung der Atherosklerose beitragen. Es handelt sich also um Abbauprodukte, die erst seit Kurzem näher untersucht werden, daher lassen sich noch keine Details zu pathophysiologischen Eigenschaften festhalten. Allerdings deuten die vorhandenen wissenschaftlichen Arbeiten daraufhin, dass der Cholesterinanteil in diesen Remnants durchaus Bedeutung bei der Genese der Atherosklerose hat.

UpDate on Triglycerides



Sniderman AD et al., J Lipid Research, 2018

Abb. 12: Je kleiner die Lipoproteine, umso weniger Triglyceride sind enthalten: Chylomikronen bestehen noch zu etwa 90 Prozent aus Triglyceriden, während LDL-Partikel nur noch etwa acht Prozent enthalten. Quelle: Sniderman AD et al., J Lipid Research 2018

Was tun gegen erhöhte Triglyceridwerte?

An erster Stelle steht die Lebensstilmodifikation:

- Reduktion schnell resorbierbarer Kohlenhydrate
- Normales Körpergewicht anstreben
- Körperliche Aktivität steigern
- Nichtraucher
- Verzicht auf Alkohol

Eine medikamentöse Therapie sollte erst nach Umsetzung der Lebensstilmaßnahmen und nach Einstellung eines möglicherweise bestehenden Diabetes mellitus begonnen werden. Insgesamt benötigen nur etwa zehn Prozent der Patient:innen eine spezifische medikamentöse Therapie, um die Triglyceride zu senken (Abb. 13).

Lifestyle interventions to reduce TG-rich lipoprotein levels	Magnitude of the effect	Level
Reduce excessive body weight	+ <5%	A
Reduce alcohol intake	+++ >10%	A
Increase habitual physical activity	++ 5-10%	A
Reduce total amount of dietary carbohydrates	++ 5-10%	A
Reduce intake of mono- and disaccharides	++ 5-10%	B
Replace saturated fats with mono- or polyunsaturated fats	+ <5%	B

Abb. 13: Die ESC empfiehlt zur Therapie der Hypertriglyceridämie vorrangig Lebensstilmodifikation. Die wichtigsten Tools: einfache Kohlenhydrate und Gewicht reduzieren, mehr bewegen, Alkoholkarenz.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Medikamentöse Therapie

Bisher gibt es keine starke Evidenz, wonach die medikamentöse Reduktion der Triglyzeride das Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich reduziert. Zwar senken Fibrate, Niacin oder PCSK9-Inhibitoren die Serumwerte – jedoch nicht zwangsläufig auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität. So zeigte zum Beispiel die PROMINENT-Studie im Jahr 2022, dass Pemafibrat, das in der EU

nicht zugelassen ist, zwar alle entscheidenden Werte senkt – allerdings nach vier Jahren keinerlei Benefits in Bezug auf Morbidität und Mortalität brachte.² Nichtsdestotrotz gibt die ESC weiterhin eine Klasse-IIb-Empfehlung (Level B) für Bezafibrat und Fenofibrat ab: „Diese fokussierte Aktualisierung unterstützt die Klasse-IIb-Empfehlungen der ESC/EAS-Leitlinien 2019 für den Einsatz von Fenofibrat oder Bezafibrat“ (Abb. 14 bis 17).³

Drug	Serum LDL-C (% change)	Serum HDL-C (% change)	Serum triglycerides (% change)
Bile acid sequestrants	↓ 15 to 30	0 to slight increase	No change or increase
Ezetimibe	↓ 17	↑ 1	↓ 7 to 8
Fenofibrate (micronized form)	↓ 6 to 20	↑ 5 to 20*	↓ 41 to 53
Gemfibrozil [¶]	↓ 10 to 15	↑ 5 to 20*	↓ 35 to 50
Nicotinic acid (niacin)	↓ 10 to 25	↑ 15 to 35	↓ 25 to 30
Marine omega-3 fatty acids ^Δ	Variable	↑ 5 to 9	↓ 23 to 45
PCSK9 inhibitors	↓ 38 to 72	↑ 4 to 9	↓ 2 to 23
Statins	↓ 20 to 60	↑ 5 to 10	↓ 10 to 33
Bempedoic acid	↓ 15 to 19	No change to ↓ 4.5	No change

Abb. 14: Senkung von LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyzeriden durch unterschiedliche Substanzen. Quelle:

² Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarenco P, Blom DJ, Brinton EA, Eckel RH, Elam MB, Felicio JS, Ginsberg HN, Goudev A, Ishibashi S, Joseph J, Kodama T, Koenig W, Leiter LA, Lorenzatti AJ, Mankovsky B, Marx N, Nordestgaard BG, Páll D, Ray KK, Santos RD, Soran H, Susekov A, Tendera M, Yokote K, Paynter NP, Buring JE, Libby P, Ridker PM; PROMINENT Investigators. Triglyzeride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022 Nov 24;387(21):1923-1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36342113.

³ Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, Delgado V, Fabin N, Ference BA, Graham IM, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard BG, Richter DJ, Sabatine MS; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: Eur Heart J. 2025 Dec 19;ehaf1036. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1036. PMID: 40878289.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

primärer Studienendpunkt: Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, koronare Revaskularisierung oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen

Bei 10.497 Patienten mit DM 2 (66,9% mit kardiovaskulärer Vorerkrankung) lag der mediane
Nü-TG 271 mg/dl
HDL-C bei 33 mg/dl
LDL-C bei 78 mg/dl
Mediane Nachbeobachtung: 3,4 Jahre

nach 4 Monaten unter Pemafibrat:
bei -26,2% für Triglyceride
-25,8% für VLDL
-25,6% für Remnant Chol.
-27,6% für Apolipoprotein C-III
4,8% für Apolipoprotein B.

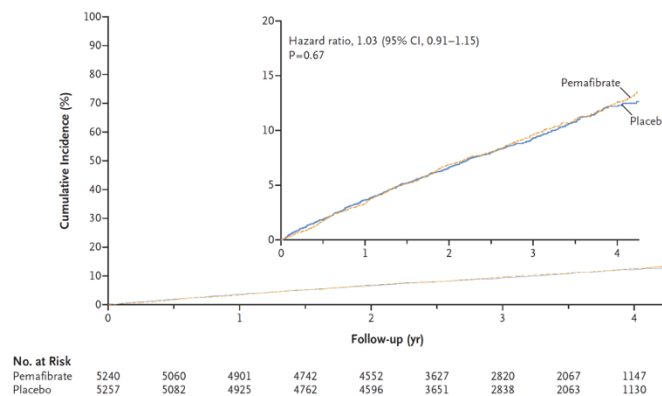


Abb. 15: Daten aus der PROMINENT-Studie zeigen: Die Senkung der Triglyceride mit Pemafibrat verändert den primären Studienendpunkt im Vergleich zu Placebo nicht. Quelle: Pradhan AD et al. N Engl J Med 2022

Recommendation Table 5 — Recommendations for drug treatment of patients with hypertriglyceridaemia (see also Supplementary data online, Evidence Table 5)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
High-dose icosapent ethyl (2 × 2 g/day) should be considered in combination with a statin in high-risk or very high-risk patients with elevated triglyceride levels (fasting triglyceride level 135–499 mg/dL or 1.52–5.63 mmol/L) to reduce the risk of cardiovascular events. ^{8,111}	IIa	B
Volanesorsen (300 mg/week) should be considered in patients with severe hypertriglyceridaemia (>750 mg/dL or >8.5 mmol/L) due to familial chylomicronaemia syndrome, to lower triglyceride levels and reduce the risk of pancreatitis. ^{6,117}	IIa	B

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

© ESC/EAS 2025

Abb. 17: Medikamentenempfehlung bei Hypertriglyceridämie aus dem 2025 Focused Update der ESC. Quelle: 2025 Focused Update ESC/EAS Dyslipidaemia Guidelines, Eur Heart J 2025

Zusammenfassung

- Hypertriglyceridämie ist ein sehr häufiges Phänomen
- Das multifaktorielle Chylomikronämie-Syndrom (polygenetisch) ist viel häufiger als wir gemeinhin annehmen
- Meistens finden sich sekundäre Ursachen
- Therapie: je nach Ursache, vorrangig Lebensstilmodifikation und Reduktion von LDL (Statine)
- Lebensstilmodifikation: fettreduzierte Diät, weniger schnell resorbierbare Kohlenhydrate, Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität, gutes Diabetesmanagement
- Fibrate eignen sich nur bedingt
- Icosapent-Ethyl (IPE/EPA) als Option mitdenken

Leber, Genetik und Lipidmanagement

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig, MBA

Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung, Klinik Hietzing, Wien

Stv. Leiter des Karl Landsteiner-Instituts für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien

Die Leber als Schaltzentrale im Triglyzeridstoffwechsel

Wer über Hypertriglyzeridämie spricht, kommt an der Leber nicht vorbei, denn sie spielt eine entscheidende Rolle im Geschehen. Wir wissen: Triglyzeride zirkulieren nicht frei im Plasma, sondern sind an Lipoproteine gebunden. Dabei werden zwei Stoffwechselwege unterschieden, die zwar funktionell voneinander getrennt sind, aber metabolisch eng verknüpft:

- Exogener Stoffwechselweg: Nahrungsfette werden im Darm aufgenommen und als Chylomikronen über das Lymphsystem ins Blut abgegeben. Diese Partikel enthalten sehr hohe Mengen an Triglyzeriden.
- Endogener Stoffwechselweg: Die Leber synthetisiert Triglyzeride und exportiert sie in Form von VLDL in die Blutzirkulation.

Generell gilt: Nicht das mit der Nahrung aufgenommene Fett ist das Hauptproblem für die Leber, sondern einerseits die Fettsäuren, das aus dem Fettgewebe freigesetzt werden und andererseits das Fett, das die Leber selbst aus Zucker herstellt:

Der Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine erfolgt primär über die Lipoproteinlipase (LPL), die Triglyzeride aus Chylomikronen und VLDL hydrolysiert. Dabei entstehen cholesterinreichere Partikelreste, die schon erwähnten Remnants. Aus VLDL entwickeln sich über mehrere Zwischenschritte LDL-

Durch Insulinresistenz gelangen freie Fettsäuren aus dem Fettgewebe in die Blutzirkulation, werden von der Leber aufgenommen und dort entweder gespeichert oder in VLDL verpackt und ins Blut abgegeben. Dadurch verstärkt sich die Leberverfettung, die VLDL-Produktion nimmt zu und es entsteht ein sich selbst erhaltender Kreislauf aus Insulinresistenz, Fettleber und Hypertriglyzeridämie.

Dazu kommt die Aufnahme von Kohlenhydraten aus der Ernährung, die weiter zur Vermehrung des Leberfettes beiträgt und damit auch die VLDL-Produktion anfeuert. Glucose und Fructose sind die beiden Bestandteile der Saccharose und bekanntlich sowohl in Süßigkeiten als auch in Softdrinks und Fruchtsäften enthalten. Sie bieten nicht nur Substrate für die Lipogenese, sondern aktivieren auch jene Kernfaktoren, die dazu führen, dass Enzyme der Lipogenese angeschaltet werden: Im Fall der Glucose ist dies das Carbohydrate Response Element Binding Protein (ChREBP). Auch die Fructose aktiviert dieses Protein, und zusätzlich das Sterol Response Element Binding Protein 1 (SREBP1), ein besonders starker Aktivator der Lipogenese in der Leber.

Partikel. War die ursprüngliche Triglyzeridbeladung der VLDL hoch, entstehen eher kleine, dichte LDL-Partikel (small dense LDL), die stärker atherogen sind, leichter oxidierbar und mit einem deutlich höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert als größere LDL-Partikel.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Zusammengefasst lässt sich sagen: Die Hypertriglyzeridämie drückt in den meisten Fällen eine hepatische Stoffwechselstörung aus und ist eng verknüpft mit MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, früher „nicht-alkoholische

Fettlebererkrankung/NAFLD“) und hängt auch mit der Insulinresistenz zusammen. Eine zucker- und kohlenhydratreiche Ernährung stellt dabei einen zentralen pathogenetischen Faktor dar.

Genetisch oder nicht genetisch?

Es gibt Varianten verschiedener Gene, die mit der Hypertriglyzeridämie assoziiert sind (Abb. 18), allerdings müssen diese immer mit einem sekundären Auslöser kombiniert sein, um die Erkrankung auszulösen. Erst ab Werten jenseits der 1.000 mg/dl kommen zunehmend

monogenetische Formen infrage – dennoch sind selbst bei jenen Patient:innen, die einmalig oder gelegentlich Werte von über 1.000 mg/dl aufweisen, Defekte an nur einem Gen als Auslöser eine absolute Seltenheit (1:500.000 der Gesamtpopulation).

Definition of hypertriglyceridemic states

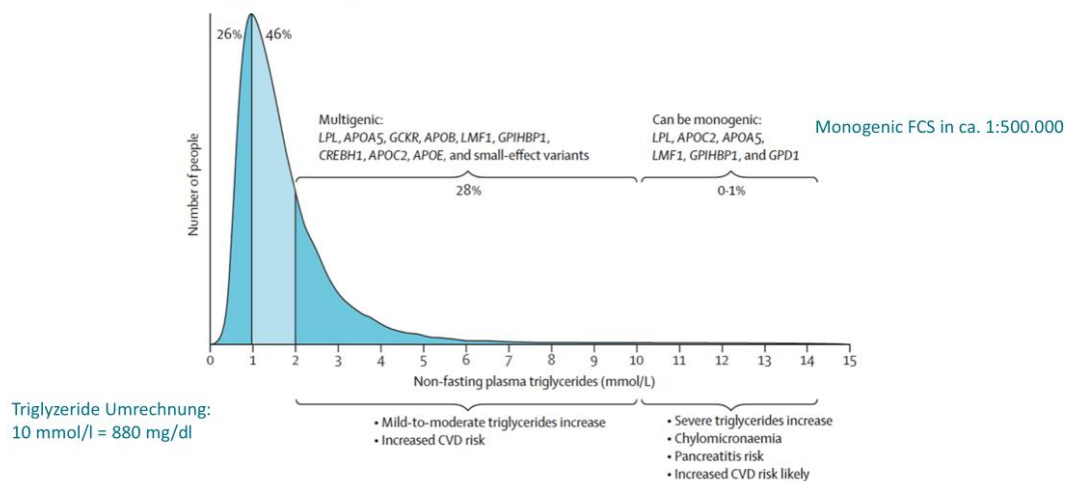


Abb. 18: Die allermeisten Hypertriglyzeridämien sind multigenetisch. Quelle: RA Hegele, Lancet Diab Endocrinol 2014

Abgrenzung MCS versus FCS

Die Lipoproteinlipase ist das Schlüsselenzym im Abbau der triglyzeridreichen Partikel. Beim familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) ist die Aktivität der LPL aufgrund eines genetischen Defekts drastisch eingeschränkt. Dies führt zu extrem hohen Triglyzeridwerten, die selbst bei Ausschluss sämtlicher sekundärer Faktoren selten unter 500 mg/dl sinken. Auch unter dem strengsten Ernährungsregime haben diese Patient:innen ein sehr hohes Risiko für akute Pankreatitiden (Abb. 19) – wohingegen Personen mit

multifaktoriellem Chylomikronämie-Syndrom (MCS) viel häufiger klassische Merkmale des metabolischen Syndroms zeigen.

Dies führt zu dem Umkehrschluss: Etwa 20 Prozent der Patient:innen mit Pankreatitis haben erhöhte Triglyzeridwerte; entsprechend ist es sinnvoll, in diesen Fällen der Frage nachzugehen, ob eine genetische Erkrankung vorliegen könnte. Bei Verdacht auf FCS hat sich ein Scoring-System bewährt; ich

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

verwende jenes von Moulin et al. (Abb. 19 bis 20).⁴

Um triglyzeridreiche Lipoproteine abbauen zu können, braucht es neben der Lipoproteinlipase weitere Moleküle, unter anderem den Lipase Maturation Factor 1 (LMF1), das Bindungsprotein GPIHBP1, ApoC2, den obligatorischen Aktivator der Lipoproteinlipase, weiters ApoA5, einen

weiteren, nicht obligatorischen Aktivator von LPL. Jeder dieser Faktoren kann Defekte aufweisen, wobei das Gen der Lipoproteinlipase (*LPL*) am häufigsten betroffen ist (in 95 Prozent der monogenetischen Mutationen). Veränderungen an *APOC2* und *GPIHBP1* kommen in ca. zwei Prozent der Fälle vor. Noch seltener sind Defekte an *APOA5* und *LMF1*.

Severe primary HTG (fasting TGs >10 mmol/L or 885 mg/dL)

Patient pre-selection in non-acute setting	Pat.
1. Fasting TGs >10 mmol/L for 3 consecutive blood analyses (+5) o Fasting TGs >20 mmol/L at least once (+1)	5
2. Previous TGs <2 mmol/L (-5)	0
3. No secondary factor (except pregnancy and ethinylestradiol) (+2)	2
4. History of pancreatitis (+1)	1
5. Unexplained recurrent abdominal pain (+1)	1
6. No history of familial combined hyperlipidaemia (+1)	1
7. No response, i.e. TG decrease >20%, to hypolipidaemic treatment (+1)	1
8. Onset of symptoms at age: o <40 years (+1) o <20 years (+2) o <10 years (+3)	2
Summe	13

FCS score:
≥10: FCS very likely
≤9: FCS unlikely
≤8: FCS very unlikely

Abb. 19: FCS: Scoring-System nach Moulin et al. Quelle: P Moulin, *Atherosclerosis* 2018

⁴ Philippe Moulin, Robert Dufour, Maurizio Aversa, Marcello Arca, Angelo B. Cefalù, Davide Noto, Laura D'Erasmo, Alessia Di Costanzo, Christophe Marçais, Luis Antonio Alvarez-Sala Walther, Maciej Banach, Jan Borén, Robert Cramb, Ioanna Gouni-Berthold, Elizabeth Hughes, Colin Johnson, Xavier Pintó, Željko Reiner, Jeanine Roeters van Lennep, Handrean Soran, Claudia Stefanutti, Erik Stroes, Eric Bruckert,

Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score", *Atherosclerosis*, Volume 275, 2018, ISSN 0021-9150, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814>.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Complications of severe hypertriglyceridemias

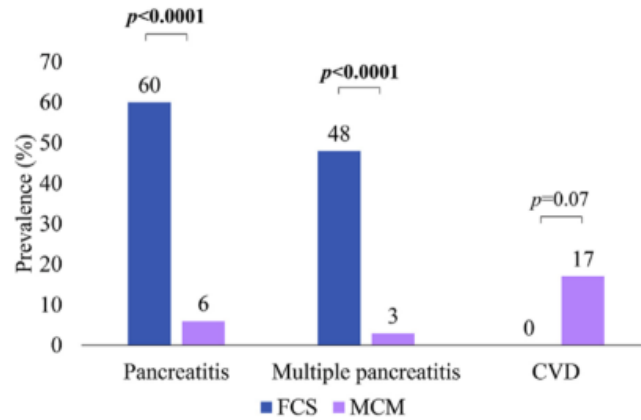


Abb. 20: Die Pankreatitishäufigkeit ist bei FCS deutlich höher als bei MCS. Quelle: M Paquette, Atherosclerosis 2019



Abb. 21: Links: Serumprobe eines vier Wochen alten Säuglings mit hochgradigem Lipoproteinlipase-Mangel: rahmig, im Vergleich zum Bild in Abb. 11. Rechts: Eruptive Xanthome können bei hohem Chylomikronvorkommen im Blut auftreten. Sie sind typischerweise stammbetont, streckseitig der Extremitäten; können nach einigen Wochen abheilen, sind manchmal jedoch persistierend.

Risikobasiertes Management schwerer Hypertriglyzeridämien

Für die medikamentöse Triglyzeridsenkung stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung. Beim FCS liegt dabei die Pankreatitisprävention im Vordergrund. Im Fall des MCS müssen je nach Triglyzeridhöhe sowohl Pankreatitis- als auch kardiovaskuläres Risiko adressiert werden (Abb. 22).

In Abgrenzung zu den oben erwähnten Diättempfehlungen bei sekundärer

Hypertriglyzeridämie seien die Empfehlungen für Patient:innen mit (familiärem)

Chylomikronämie-Syndrom erwähnt:

- Drastische Fettreduktion auf maximal 15 Prozent der Gesamtenergiezufuhr
- Verwendung von MCT-Ölen
- Alkoholverzicht
- Ausreichend fettarmes Protein
- Kohlenhydratreduzierte Ernährung
- Gegebenenfalls essenzielle Fettsäuren und fettlösliche Vitamine ergänzen

Medikamentöse Triglyzeridsenkung

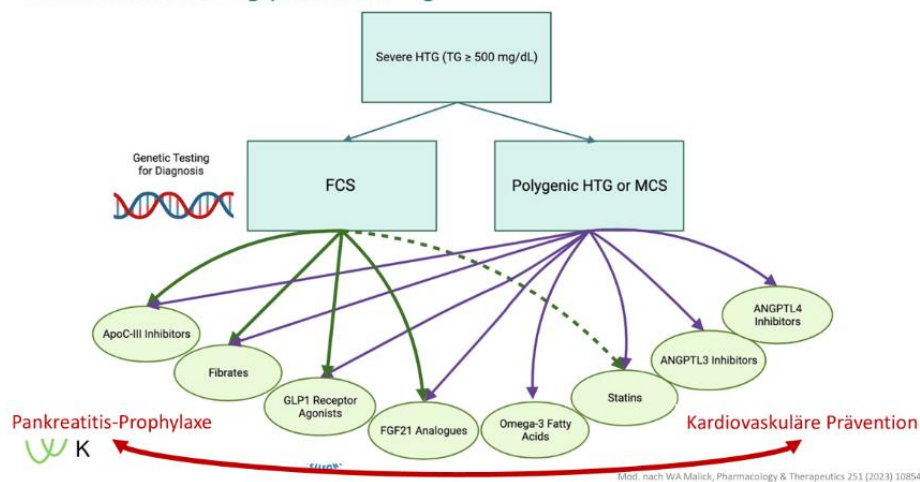


Abb. 22: Unterschiedliche therapeutische Möglichkeiten bei FCS und MCS. Quelle: Mod. nach WA Malick, Pharmacology & Therapeutics 251, 2023

Mit Apo-C3-Hemmern lässt sich eine Triglyzeridreduktion von 50 bis 90 Prozent erreichen. Das Pankreatitisrisiko sinkt im Vergleich zu Placebo um 89 Prozent (Abb. 23). Volanesorsen und Olezarsen sind derzeit in der EU für das familiäre Chylomikronämie-Syndrom zugelassen, wobei Olezarsen eine verbesserte Leberspezifität aufweist und im

Vergleich zu Volanesorsen einfacher zu steuern ist. Inkretin-Analoga spielen beim Management der Hypertriglyzeridämie im Rahmen der Adipositas eine Rolle, da die Gewichtsabnahme natürlich auch eine bedeutsame Triglyzeridsenkung mit sich bringt.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Apolipoprotein-C3 (ApoC3) – Hemmer

Pankreatitis-Risiko

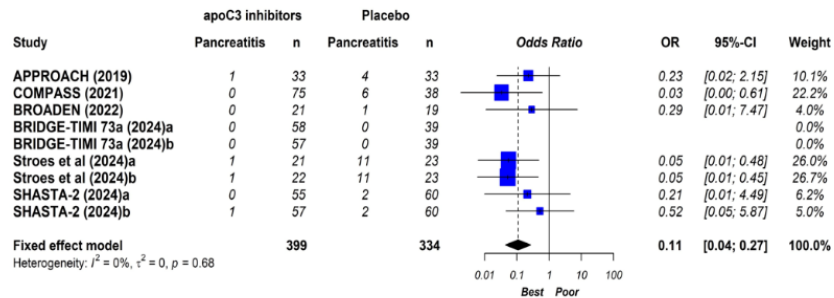


Abb. 23: Mit Apo-C3-Hemmern lässt sich eine Triglyzeridreduktion von 50 bis 90 Prozent erreichen. Das Pankreatitisrisiko sinkt im Vergleich zu Placebo um 89 Prozent. Quelle: W Masson, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2024

Zusammenfassung

- Ursache der Hypertriglyzeridämie sind meist Lebensstil und andere Auslöser auf Basis einer genetischen Grundlage
- Erhöhte hepatische Triglyzeridsynthese durch Fettsäuren aus dem Fettgewebe und de-novo-Lipogenese aus Kohlenhydraten aus der Nahrung und reduzierter Abbau (LPL)
- Damit assoziiert hoch atherogenes Lipoproteinprofil mit small dense LDL, niedriges HDL-Cholesterin
- Lebensstilmaßnahmen: deutliche Kohlenhydratreduktion und Alkoholkarenz, Fettmodifikation
- Chylomikronämie typischerweise bei Triglyzeriden über 1.000 mg/dl
- Dann hohes Pankreatitisrisiko
- Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS) bedarf genetischer Diagnose
- Nur dann ist extrem fettreduzierte Diät sinnvoll
- Spezielle Medikamente gegen ApoC3 für FCS (Volanesorsen und Olezarsen)

Therapieoptionen mit Fokus auf Icosapent-Ethyl

MR OA Dr. Helmut Brath

Oberarzt an der Diabetes- und Fettstoffwechselambulanz im Gesundheitszentrum Favoriten, Wien

Focused Update 2025 der ESC-Leitlinien 2019

Die European Society of Cardiology hat am 29. August 2025 ihr „2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias“ vorgestellt.⁵ Demnach besteht nun die Empfehlung für Patient:innen mit hohem bis sehr hohem Risiko und erhöhten Triglyzeriden folgendes Schema in Betracht zu ziehen: Icosapent-Ethyl (2 x 2 g/Tag) in Kombination mit einem Statin. Für Menschen mit schwerer Hypertriglyzeridämie über 750 mg/dl oder 8,5 mmol/L aufgrund FCS empfehlen die Leitlinien, Volanesorsen (300 mg/Woche) in Betracht zu ziehen (Abb. 17).

Volanesorsen gehört zur zweiten Generation der Antisense-Oligonukleotide. Es inhibiert intrahepatisch die Synthese von ApoC3. Durch die reduzierte Inhibition der Lipoproteinlipase kommt es zu einem vermehrten Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine, wie Chylomikronen und VLDL aus dem Blutstrom.

Nicht empfohlen zur Senkung des ASCVD-Risikos werden Nahrungsergänzungsmittel oder Vitamine ohne nachgewiesene Sicherheit und signifikante LDL-Cholesterin-senkende Wirksamkeit. Hier handelt es sich jedoch lediglich um eine Klasse-III-Empfehlung.

⁵ Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of

dyslipidaemias. Eur Heart J. Published online August 29, 2025. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Fibrate: ja oder nein?

Fibrate spielen in Bezug auf die Hypertriglyzeridämie im Update der ESC keine große Rolle mehr. Vor rund 20 Jahren galten sie als große Hoffnung, konnten diese aber im Hinblick auf Endpunkte wie kardiale Ereignisse oder Mortalität leider nicht erfüllen. 2022 zeigte eine im New England Journal of Medicine veröffentlichte japanische Studie keinerlei Veränderung in der Inzidenzrate kardiovaskulärer Events im Vergleich zu Placebo – obwohl die Triglyzerid-, VLDL-, Remnant-Cholesterin- und ApoC3-Werte gesunken waren (Abb. 24).⁶ Auch die ACCORD-, FIELD- und PROMINENT-

Studien konnten die Wirksamkeit hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse nicht belegen. Enttäuschend fielen ebenfalls die Studien zu Niacin aus; dasselbe gilt für Fischölmischungen aus Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). In einer Arbeit aus 2024 empfehlen die Forschenden, Fibrate nicht zu verwenden und die Endpunktstudien zu ApoC3- und ANGPTL3-Inhibitoren abzuwarten.⁷ Einzige Ausnahme: Prävention der Pankreatitis bei Patient:innen mit unkontrollierbaren, sehr hohen Triglyzeridwerten.

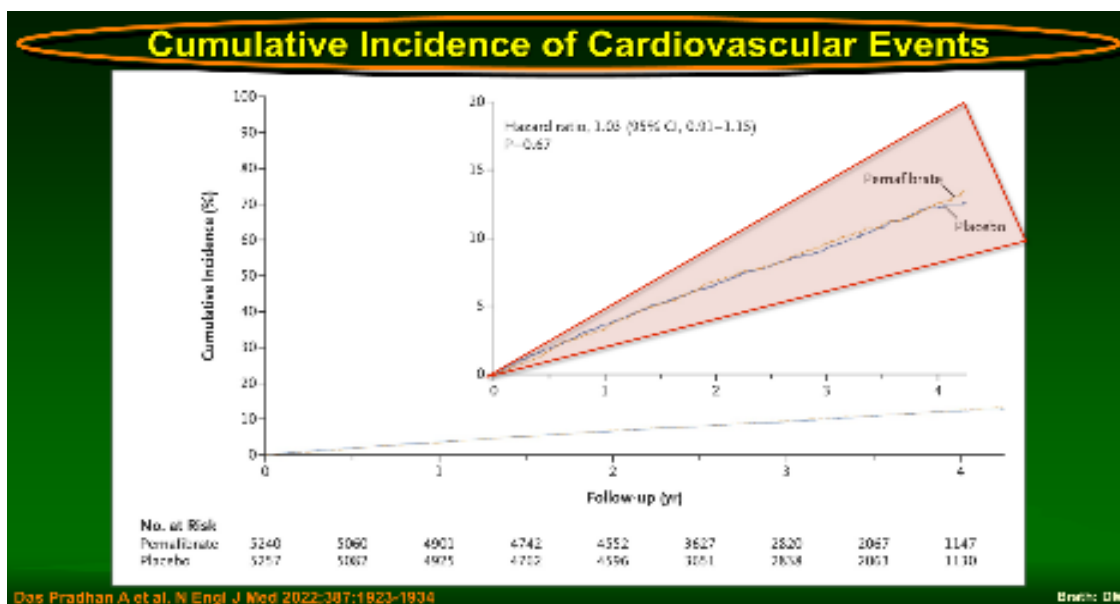


Abb. 24: Fibrate bringen keine Veränderung in der Inzidenzrate kardiovaskulärer Events im Vergleich zu Placebo – obwohl Triglyzerid-, VLDL-, Remnant-Cholesterin- und ApoC3-Werte sinken. Quelle: Das Pradhan A et al. N Engl J Med 2022

⁶ Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, Campbell SE, Oshima R, Amarenco P, Blom DJ, Brinton EA, Eckel RH, Elam MB, Felicio JS, Ginsberg HN, Goudev A, Ishibashi S, Joseph J, Kodama T, Koenig W, Leiter LA, Lorenzatti AJ, Mankovsky B, Marx N, Nordestgaard BG, Páll D, Ray KK, Santos RD, Soran H, Susekov A, Tendera M, Yokote K, Paynter NP, Buring JE, Libby P, Ridker PM; PROMINENT Investigators. Triglyzeride Lowering with Pemafibrate to Reduce

Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022 Nov 24;387(21):1923-1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36342113.

⁷ Krychtiuk KA, Gersh BJ, Washam JB, Granger CB. When cardiovascular medicines should be discontinued. Eur Heart J. 2024 Jun 14;45(23):2039-2051. doi: 10.1093/eurheartj/ehae302. PMID: 38838241.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Icosapent-Ethyl versus EPA/DHA-Mischungen

Die ESC spricht sich in ihren aktualisierten Leitlinien klar für Icosapent-Ethyl aus. Es handelt sich um ein hochreines, verschreibungspflichtiges Omega-3-Fettsäure-Präparat, das speziell zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei bestimmten Patient:innengruppen eingesetzt wird. Die Substanz ist ein Ethylester der Eicosapentaensäure (EPA).

Von der Einnahme von Fischölmischungen aus EPA und DHA wird dagegen abgeraten, da randomisierte kontrollierte Endpunktstudien keinen Vorteil zeigten. Eine dieser

Untersuchungen ist die ORIGIN-Studie, mit rund 12.600 Proband:innen mit Diabetes, Glukose-Intoleranz oder gestörter Nüchternglukose und hohem kardiovaskulären Risiko). Primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod; die Follow-up-Periode betrug 6,2 Jahre. Die Proband:innen erhielten entweder Fischöl in niedrig dosierter EPA/DHA-Kombination von 0,9 g/Tag oder kein Fischöl. Es zeigte sich zwar im Fischöl-Arm eine Reduktion der Triglyzeridspiegel, aber keinerlei Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität oder andere relevante Endpunkte. Andere Studien mit Fischölmischungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Abb. 25).

Omega-3 FS & kardiovaskuläre Prävention: Übersicht der RCTs

Reference	Sample Size	Omega-3 Fatty Acid	Inclusion Criteria	Follow-Up Period (Years)	Primary Outcome	Treatment Effect (95% CI)
ORIGIN ^a	12,530	0.9g EPA-DHA	Patients at high risk of CV events and with impaired fasting glucose, glucose intolerance or DM	6.2	CV Death	0.98 (0.87, 1.10)
ASCEND ^b	11,403	1.0g EPA-DHA	Patients with DM and without CVD	7.4	MI, Stroke/TIA, CVD	0.97 (0.87, 1.08)
VITAL ^c	25,871	1.0g EPA-DHA	Healthy subjects (men >50 years and women >55 years)	5.3	MI, Stroke, CVD	0.92 (0.89, 1.06)
STRENGTH ^d	13,678	4.0g EPA-DHA (2.2g EPA, 1.8g DHA)	Established CVD or high risk for CVD, hypertriglyceridemia, low HDL	3.5	MI, Stroke, CVD, Revasc, UAH	0.99 (0.90, 1.09)
JELIS ^e	18,645	1.8g EPA	Patients with or without CVD (previous MI, PCI or confirmed angina pectoris)	4.6	Coronary events	0.81 (0.69, 0.95)
REDUCE-IT ^f	8,179	4.0g IPE	Patients with established CVD or DM on statin therapy with increased TG	4.9	MI, Stroke, CVD, Revasc, UAH	0.75 (0.68, 0.83)
RESPECT EPA ^g	2,506	1.8g EPA	Patients with CAD on statins for >1 month with EPA/DHA ratio <0.4	6.0	MI, Stroke, CVD, Revasc, UAH	0.78 (0.62, 1.00)

^a <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.026>; ^b <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.026>; ^c <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.026>; ^d <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.026>; ^e <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.026>; ^f <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.026>; ^g <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.026>

Abb. 25: Omega-3 Fettsäuren: Endpunktstudien mit EPA-DHA Mischung versus reines EPA

Icosapent-Ethyl: klare Empfehlung

Anders verhält es sich mit Icosapent-Ethyl (IPE), wie die 2019 im New England Journal of Medicine publizierte REDUCE-IT-Studie belegte. Eingeschlossen waren über 8.000 Patient:innen im Alter von über 45 Jahren unter Statintherapie mit Triglyzeriden zwischen 135 und 499 mg/dl plus vorhandener kardiovaskulärer Erkrankung oder Patient:innen mit Diabetes mellitus und Alter über 50 Jahre.

Die Proband:innen erhielten ein Statin plus IPE (2 x 2 g/Tag) oder Statin plus Placebo. Als primärer Endpunkt wurde ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt definiert, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, koronarer Revaskularisation und instabiler Angina pectoris.⁸

⁸ Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for

HyperTriglyceridemia. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415628.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Das Ergebnis war überraschend und erfreulich: IPE konnte das Risiko für den primären Endpunkt um fünf absolute Prozentpunkte senken (28,3 versus 23

Prozent). Die relative Risikoreduktion betrug 25 Prozent und die Number Needed to Treat (NNT) ist mit 21 außerordentlich gut (Abb. 26).

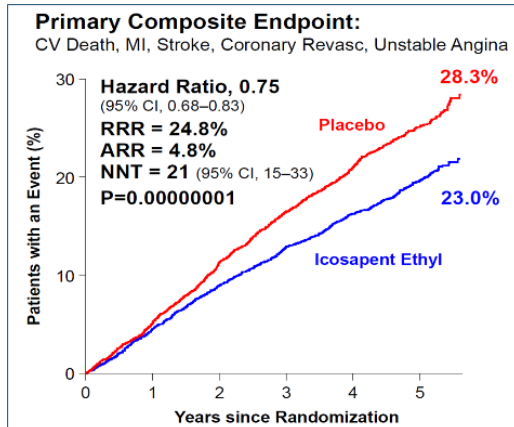


Abb. 26: Icosapent-Ethyl konnte das Risiko für den primären Endpunkt um über 5 absolute Prozentpunkte senken. Quelle: Bhatt DL et al. N Engl J Med 2019

Betrachtet man die Häufigkeit des zweiten kardiovaskulären Ereignisses, sinkt das Risiko noch deutlicher, und bis zum vierten Ereignis betrug die Risikoreduktion bereits 50 Prozent. Rechnen wir dies in alle Ereignisse um – nicht nur das erste – sinkt das Risiko um 30 Prozent (Abb. 27). Subanalysen zeigen bei

Hochrisikopatienten noch deutlichere Ergebnisse: so zeigte z. B. eine Studie aus 2024 bei Patienten mit Diabetes und nach koronarer Bypass-Operation eine absolute Risikoreduktion von elf Prozentpunkten im Vergleich zu Placebo, die NNT betrug nur 13 (Abb. 28).⁹

Als mögliche Nebenwirkungen von IPE werden Blutungen und Vorhofflimmern genannt; im Vergleich zu Placebo um etwa einen Prozentpunkt mehr. Die Blutungskomplikationen traten primär bei gleichzeitiger Antikoagulation auf.

Wichtig ist hier zu erwähnen, dass auch jene Proband:innen kardiovaskulär profitiert haben, die unter dieser Therapie Vorhofflimmern entwickelten oder bei denen bereits basal Vorhofflimmern vorlag.

⁹ Verma S. Reduction in ischaemic events with icosapent ethyl in patients with diabetes and prior CABG: REDUCE-IT diabetes-prior CABG. 60th

Annual European Association for the Study of Diabetes (EASD) Meeting, September 2024

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Bei normalem Fischöl ist dieses Risiko mit elf Prozent pro Gramm Fischöl deutlich höher.¹⁰ Wir können also die Aussage Auch andere Studien untermauern den Nutzen von IPE, darunter die JELIS-, die RESPECT-EPA- und die EVAPORATE-Studie.^{11, 12, 13} Erste zeigte eine 19-prozentige kardiovaskuläre Risikoreduktion, die zweite grenzwertig signifikante Verbesserungen und die dritte

treffen, dass die Vorteile von IPE die Nachteile ganz klar überwiegen.

belegte, dass es unter Placebo im Beobachtungszeitraum zu einer Progression von 109 Prozent kam – unter Icosapent-Ethyl dagegen zu einer Reduktion von 17 Prozent. Eine Einschränkung: Die Studie war mit nur 80 Patient:innen klein.

IPE reduziert erstes, folgende und gesamte ischämische Ereignisse

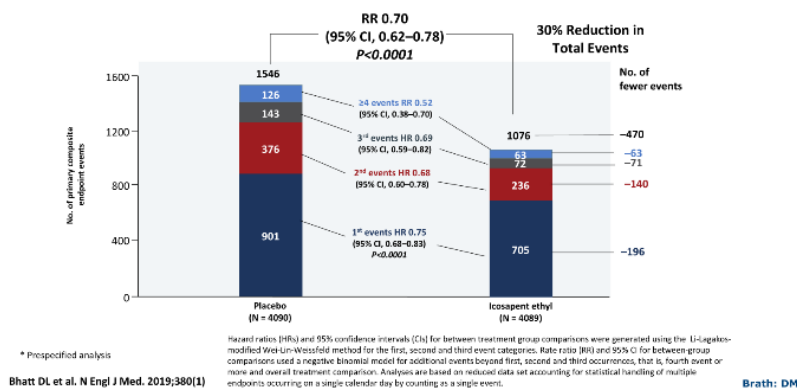


Abb. 27: Icosapent-Ethyl senkt das Risiko für das erste sowie für weitere kardiovaskuläre Ereignisse um 30 Prozent. Quelle: Bhatt DL et al. N Engl J Med 2019

¹⁰ Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2021 Dec 21;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612056; PMCID: PMC9109217.

¹¹ Yokoyama, Mitsuhiro et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. The Lancet, Volume 369, Issue 9567, 1090 - 1098

¹² Daida H, et al. Randomized trial for evaluating secondary prevention efficacy of combination therapy - statin and eicosapentaenoic acid (RESPECT-EPA). LBS.05, AHA Scientific Sessions 2022, 05-07 November, Chicago, USA

¹³ Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, May HT, Shaikh K, Shekar C, Roy SK, Tayek J, Nelson JR. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated Triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J. 2020 Oct 21;41(40):3925-3932. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa652. PMID: 32860032; PMCID: PMC7654934.

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

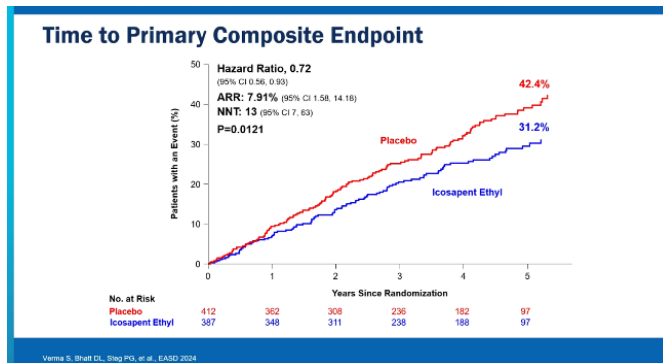


Abb. 28: Icosapent-Ethyl senkt das Risiko von Patient:innen mit Diabetes und Bypass-Operation um elf Prozentpunkte im Vergleich zu Placebo. Verma S, Bhatt DL, Steg PG, et al., EASD 2024

Warum wirkt Icosapent-Ethyl?

Die unterschiedlichen klinischen Effekte von reiner Eicosapentaensäure im Vergleich zu klassischen Fischölpräparaten lassen sich durch spezifische biologische Mechanismen erklären, die Entzündungsregulation, Zellmembranstruktur und Plaquestabilität betreffen.

Eicosanoide sind hormonähnliche, lokal wirksame Signalmoleküle, die das inflammatorische Milieu im Gefäßsystem beeinflussen. Vereinfacht lassen sich pro- und anti-inflammatorische Eicosanoide unterscheiden, deren Bildung wesentlich von der Fettsäurezusammensetzung der Zellmembranen abhängt. Zu den pro-inflammatorischen Eicosanoiden gehört die Arachidonsäure, die in tierischen Produkten wie zum Beispiel Fleisch, Butter oder fettreichen Milchprodukten enthalten ist. Als anti-inflammatorisch gelten dagegen Linolen- und Eicosapentaensäure, die unter anderem in Borretschöl (Linolensäure) bzw. fettem Meeresfisch (Eicosapentaensäure) vorkommen. Entscheidend ist dabei nicht der vollständige Verzicht auf pro-inflammatorische Fettsäuren, sondern das Vermeiden eines Übergewichts.

Das Verhältnis von EPA zu Arachidonsäure (EPA:AA-Ratio)

reflektiert diese Balance und dient als Marker für chronische Inflammation und kardiovaskuläres Risiko. Eine niedrige EPA:AA-Ratio ist mit einem erhöhten Risiko für Angina pectoris, akute Koronarsyndrome und periprozedurale Myokardinfarkte assoziiert, während höhere Ratios mit einem günstigeren Risikoprofil einhergehen.

Herkömmliche Fischölpräparate enthalten vor allem EPA und DHA. EPA stabilisiert die Zellmembran, erhält die Cholesterinorganisation, hemmt die Lipidoxidation und reduziert die Bildung von Cholesterinkristallen, was für eine atheroprotektive Wirkung spricht. DHA führt aufgrund ihrer längeren Kohlenstoffkette zu stärkeren Membranveränderungen, erhöhter Fluidität und einer Reduktion antioxidativer Schutzmechanismen.

Das erklärt auch die Effekte auf atherosklerotische Plaques: Unter EPA kommt es zu einer Reduktion von Plaque- und Lipidvolumen sowie zu einer Abnahme lipidreicher, vulnerabler Plaqueanteile, während entsprechende Effekte unter EPA/DHA-Kombinationen nicht konsistent nachweisbar sind (Abb. 29).

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Im Gegensatz zu EPA/DHA Mischungen reduziert EPA Plaque & Lipidvolume bei koronarer Bildgebung

	EPA Studies	EPA/DHA Studies
 CCTA Coronary CT Angiography 3 studies	↓ Total plaque volume* ↓ Total lipid volume*	No change in plaque volume* No change in lipid volume*
 IVUS Intravascular Ultrasound 4 studies	↓ Total plaque volume* No change in lipid volume*	No change in plaque volume* No data on lipid volume
 OCT Optical Coherence Tomography 4 studies	↓ Total lipid volume*	No change in lipid volume*

a, p=0.002 b, p=0.02 c, p=0.02 d, p=0.006 * p = Not significant

1. JP Sheppard, et al. JACC: Card Imaging. 2022;15(10):1825-1828

Brath: DM

Abb. 29: Eicosapentaensäure reduziert u. a. das Plaque- und Lipidvolumen, während entsprechende Effekte unter EPA/DHA-Kombinationen nicht konsistent nachweisbar sind. JP Sheppard, et al. JACC: Card Imaging 2022

Fischöl: ökologische Aspekte

Angesichts leergefischter Ozeane stellt sich die berechtigte Frage: Woher kommt EPA als Ausgangspunkt für Icosapent-Ethyl? Laut Hersteller wird weniger als ein Prozent des weltweit genutzten Fischöls für von der FDA zugelassene Arzneimittel verwendet. Das Fischöl stammt aus bestehenden, streng regulierten Fischfangsystemen am offenen Meer, insbesondere aus der Fischmehlproduktion. Das Konzept folgt dem Prinzip der „Full Utilization of Species“: Wird ein Fisch gefangen, soll er möglichst vollständig verwertet werden. Das anfallende Fischöl wird daher nicht vernichtet, sondern als Ausgangsmaterial für das Arzneimittel genutzt.

Erstattung von Icosapent-Ethyl in Österreich

Zur Erstattung von IPE in Österreich gibt es Erfreuliches zu berichten: Seit 1. April 2025 wird das Medikament Vazkepa® für erwachsene Patient:innen mit persistierend erhöhten Triglyzeriden erstattet (dunkelgelbe Box RE1).

Aus dem Erstattungstext:
„Erwachsenen Patient:innen mit persistierend erhöhten TG (150 – 499

mg/dl, mindestens 2 Messungen, mindestens 4-wöchiger Abstand) zur Sekundärprävention nach einem akuten atherosklerotisch bedingten, ischämischen kardiovaskulären Ereignis (KHK u/o pAVK u/o zerebraler arterieller Verschlusskrankheit), wenn

- professionelle Ernährungsberatung erfolgt
- arterieller Blutdruck kontrolliert
- HbA1c < 8 % eingestellt
- evtl. Tabakrauchabstinenz u/o Ethanolkonsumreduktion angestrebt
- max. verträglicher Dosierung einer intensivierten LDL-C-senkenden Therapie mit Statinen (+/- weitere Lipidsenker) zur Erreichung des individuellen LDL-Zielwerts.“

Diagnose, Erhebung der Familienanamnese und Erstverordnung müssen durch ein spezialisiertes Zentrum für Angiologie, Endokrinologie, Kardiologie oder Neurologie erfolgen, und zwar laut Liste der Erstverordnungscentren des Dachverbandes (www.sozialversicherung.at/erstattungsindex_stoffwechsel).

Diese Fortbildung ist mit 2 fachspezifischen DFP Punkten bei der österreichischen Ärztekammer approbiert (ID 1051429).

Weiters sind regelmäßige Kontrollen nötig; durchgeführt von einer entsprechenden Fachabteilung, einem Zentrum oder einer:inem in der Therapie von Fettstoffwechselstörungen erfahrene:n Fachärzt:in oder Facharzt. Die Weiterverordnung von Vazkepa® (inklusive eine Langzeitbewilligung für sechs Monate) ist durch jede:n Ärztin oder Arzt mit Bewilligungsrecht möglich.

Zusammenfassung

- Erhöhte Triglyzeride sind ein Risikomarker, aber kein Risikofaktor
- Fibrate bringen keinen kardiovaskulären Vorteil. Bei sehr hohen TG-Werten sind sie aber sinnvoll, um das erhöhte Pankreatitisrisiko zu senken
- Klassische Fischölstudien zeigten keinen Vorteil
- REDUCE-IT (EPA-Studie): signifikante Verbesserung des primären (kardiovaskulären) Endpunktes: RRR 24,8 %, ARR 4,8 %, NNT 21.
- Keine Abhängigkeit von TG- und LDL-C Spiegeln zu Baseline
- Geringgradig erhöhte Neigung zu Blutungen und Vorhofflimmern
- Übliches Fischöl: Mischung zwischen DHA und EPA
- EPA/IPE: anti-inflammatorisch, inhibiert Lipidoxidation und Cholesterinkristallformationen, erreicht hohe Konzentrationen in Gefäßwand
- Erstattung von Vazkepa® für Erwachsene in Österreich möglich

Die Fragen können Sie direkt über das [DFP Portal](#) beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im DFP Portal über diesen Link [DFP Portal](#) oder mit folgendem QR Code:

