

Diplomarbeit

**Die Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch  
*Ezetimib* und *Colesevelam* bei PatientInnen mit  
Statinintoleranz**

eingereicht von

**Stefanie Maierhofer**

Mat. Nr.: 0310246

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

Klinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

**ao. Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak**

**Priv.-Doz. Dr. Tatjana Stojakovic**

**OA Dr. Antonella de Campo**

Graz am, 11. Oktober 2010

(Unterschrift)

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 11. Oktober 2010

(Unterschrift)

## Vorwort

Der Entschluss, eine Diplomarbeit im Themenbereich der Inneren Medizin zu verfassen, war schnell getroffen, da mein Interesse an Stoffwechselprozessen sehr groß ist.

Sehr bald im Studium stand fest, dass ich eher zur Inneren Medizin tendiere als zu einem chirurgischen Fach und auch sehr gerne eine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin machen würde. Nach der Absolvierung des Moduls „Viszerale Funktion und Modulation“ war bei mir das Interesse für den Stoffwechsel und dessen Erkrankungen, durch die Vorträge von Prof. Toplak, geweckt.

Ich begann mich intensiver mit diesem Thema zu beschäftigen und erfuhr, dass Prof. Toplak eine Diplomarbeit zum Thema Statinintoleranz anbietet, die wissenschaftliches Arbeiten erfordert. Ich hatte mir immer vorgenommen eine auf klinischen Untersuchungen basierende Abschlussarbeit zu schreiben, da man durch selbstständiges Arbeiten weitaus mehr lernt, als durch reine Literaturrecherche. So setzte ich mich mit Prof. Toplak, meinem zukünftigen Betreuer in Verbindung und bekam genau das Thema, für das ich mich besonders interessiert hatte. Wir begannen zügig mit Patientenscreening, Untersuchungen und Bewertung der Ergebnisse. Es war sehr interessant, machte viel Spaß und gab mir einen guten Einblick in die optimale Betreuung von internistischen Patienten.

Mein Interesse wurde durch das Verfassen dieser Diplomarbeit noch weiter gesteigert und ich hoffe, auch beruflich einiges des Erfahrenen und Gelernten umsetzen zu können.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak und bei Frau OA Dr. Antonella de Campo bedanken, die mir die Möglichkeit eröffneten durch Mitarbeit in der Lipidambulanz PatientInnen für unser Projekt zu rekrutieren. Dadurch konnte ich auch fachlich sehr viel lernen. Besonderer Dank gilt Frau OA Dr. Antonella de Campo für die lehrreiche und außerordentlich gute Zusammenarbeit in der Ambulanz. Weiters möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz. Dr. Tatjana Stojakovic für die kompetente Beratung und Unterstützung bedanken.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und die mich während meiner gesamten Studienzeit unterstützten.

Eine weitere große Stütze ist mein Lebenspartner, dessen eigener Ehrgeiz mich immer wieder motiviert hat und der einen wertvollen Teil zur Vervollständigung meiner Arbeit beigetragen hat.

Meinen Großeltern, die mir immer mit einem guten Rat zur Seite standen und jederzeit für mich da waren, gebührt mein herzlicher Dank.

Neben Familie waren auch Freunde sehr wichtige Begleiter auf meinem bisherigen Lebensweg, denen ich hiermit auch danken möchte.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Hyperlipoproteinämie ist, neben der arteriellen Hypertonie, der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen. Als medikamentöse Therapie kommen in erster Linie die Cholesterinsynthesehemmer, die Statine, zum Einsatz. Für PatientInnen mit Statinunverträglichkeit müssen sinnvolle, zielführende Alternativen gefunden werden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob bei PatientInnen mit Statinintoleranz das Ziel der Lipidtherapie nach den Richtlinien der AAS (Cholesterinkonsensus 2010) mit Resorptionshemmern und/oder Gallensäurebindern erreicht werden kann. In Österreich gibt es, soweit uns bekannt ist, keine Studien, die sich mit der Kombinationstherapie bestehend aus dem Cholestereinresorptionshemmer *Ezetimib* mit dem Ionenaustauscher *Colesevelam* befassen.

Einschlusskriterium der untersuchten PatientInnengruppe war die Statinintoleranz. Die an der Studie teilnehmenden Personen wurden danach in zwei Gruppen eingeteilt. Teil (A) erhielt eine *Colesevelam*-Monotherapie (8 PatientInnen), da bei diesen PatientInnen – zusätzlich zur Statinintoleranz – auch eine Ezetimibintoleranz bereits bekannt war. Teil (B) war mit *Ezetimib* vorbehandelt und erhielt eine Kombinationstherapie *Ezetimib* plus *Colesevelam* (7 PatientInnen).

**Methoden:** Analyse der Lipidparameter zu Studienbeginn und nach sechs Wochen.

**Ergebnisse:** Nach der *Colesevelam*gabe zeigte sich eine signifikante Reduktion von Gesamt- und Non-HDL-Cholesterin (-11,5%,  $p < 0,001$  bzw. -12,4%,  $p < 0,01$ ); LDL-Cholesterin wurde um 13,4% gesenkt (ns). Die beiden Subgruppen zeigten dabei vergleichbare Ergebnisse. Triglyzeride und HDL-Cholesterin zeigten geringe Schwankungen (ns).

**Schlussfolgerung:** Die Therapie mit dem Ionenaustauscher *Colesevelam* ist additiv zu der Wirkung des spezifischen Cholesterinresorptionshemmer *Ezetimib*. Beide zusammen erzeugen eine annähernd 30% Senkung des LDL-Cholesterins und stellen eine wesentliche Therapieoption für Patienten mit Statinintoleranz dar. Trotz Unterschieden in der Wirksamkeit konnte bei der Mehrheit der PatientInnen ein guter Therapieerfolg erzielt und eine Dauertherapie empfohlen werden.

## Abstract

**Introduction:** Hyperlipoproteinemia is, in addition to arterial hypertension, the most important cardiovascular risk factor. Pharmacological first-line therapy are cholesterol synthesis inhibitors, statins.

For the benefit of patients with statin intolerance effective alternative therapies must be found.

We want to address the question, whether treatment with resorption inhibitors and/or bile acid sequestrants can achieve therapeutic goals set by the AAS guidelines (Cholesterinkonsensus 2010). In Austria, to our knowledge, no clinical trials involving treatment with *Ezetimibe* and/or *Colesevelam* have been performed.

Statin intolerance represented the inclusion criterium of the examined patients. The participating patients were divided into two groups which were followed separately: group (A) was treated with *Colesevelam*-monotherapy (8 patients), since *Ezetimibe* intolerance – additionally to statin intolerance – was already known. Group (B) was pretreated with *Ezetimibe* (7 patients) and received *Ezetimibe* plus *Colesevelam*.

**Methods:** Analysis of the lipidparameter at baseline and after six weeks.

**Results:** After the application of *Colesevelam* we found a significant reduction of total cholesterol and Non HDL-C (-11.5%,  $p < 0.001$  or -12.4%,  $p < 0.01$ ). LDL-C was lowered about 13.4% (ns). Both subgroups showed comparable results. Triglycerids and HDL-C pointed minimal variations (ns).

**Conclusion:** Therapy with the bile acid sequestrant *Colesevelam* is additive to the effect of the resorption inhibitor *Ezetimibe*. Both groups pointed 30% reduction of LDL-cholesterol, so an important pharmacological therapy for patients who do not tolerate statins, was found. The majority of patients had a substantial benefit and long-term therapy was advised.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	II
Danksagungen .....	III
Zusammenfassung .....	IV
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis.....	VI
Glossar und Abkürzungen .....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung .....	1
1.1 Statintoleranz .....	1
1.2 Planung der klinischen Untersuchung .....	3
2 Cholesterin.....	4
2.1 Allgemeines und Aufbau .....	4
2.2 Cholesterin und Atherosklerose .....	5
2.2.1 Einteilung nach LDL-C Zielbereichen .....	7
2.3 Cholesterinwerte im Überblick.....	9
2.4 Symptome bei erhöhtem Cholesterin .....	10
2.5 Cholesterinsenkung ohne Arzneimittel .....	10
2.6 Fredrickson - Klassifikation.....	12
2.7 Der enterohepatische Kreislauf .....	14
3 Material und Methoden.....	16
3.1 Zeitraum der Medikationsphase .....	16
3.2 Medikation infolge der Klinischen Studie .....	17
3.2.1 <i>Colesevelam Hydrochlorid</i> (Cholestagel®).....	17
3.2.2 Ezetimib (Ezetrol®) .....	22
3.3 PrüfungsteilnehmerInnen- Auswahl.....	24
3.4 PrüfungsteilnehmerInnen-Aufklärung .....	25

3.5	Untersuchungszeitpunkte .....	26
3.6	Hauptzielparameter .....	26
3.7	Untersuchungsmethoden .....	27
3.7.1	Lipoproteinelektrophorese .....	27
3.7.2	Blutuntersuchung .....	30
3.7.3	Harnuntersuchung.....	30
4	Ergebnisse – Resultate .....	31
4.1	Gesamtergebnis.....	31
4.2	Ergebnisse des LDL-Cholesterin.....	32
	„Responder“ – „Non Responder“ .....	36
5	Diskussion.....	38
6	Literaturverzeichnis .....	41
7	Anhang.....	44
7.1	Projektplan .....	44
7.2	Ergebnisse der Lipoproteinelektrophorese .....	45
7.3	Muster Studieneinladung.....	46
7.4	Schriftliche Patientenrekrutierung.....	47
7.5	Muster Einverständniserklärung .....	48
8	Lebenslauf.....	53

## Glossar und Abkürzungen

<b>4SStudie</b>	Scandinavian Simvastatin Survival Study
<b>AAS</b>	Austrian Atherosclerosis Society
<b>ASTEROID-Studie</b>	<b>A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden</b>
<b>AUC</b>	area under curve
<b>BAS</b>	bile acid sequestrant (Gallensäurenbinder)
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>C-Atome</b>	Kohlenstoffatome
<b>CK</b>	Kreatin - Kinase
<b>EDTA</b>	ethylene diamine tetraacetic acid (Ethylendiamintetraessigsäure)
<b>FA</b>	Familienanamnese
<b>FH</b>	Familiäre Hypercholesterinämie
<b>FLARE</b>	<b>Flu</b> vastatin <b>Angiographic Restenosis</b>
<b>g/d</b>	Gramm pro Tag
<b>GS</b>	Gallensalze
<b>Hcl</b>	Hydrochlorid
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HMG-CoA Reduktase</b>	Hydroxy-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
<b>IDL</b>	Intermediary Density Lipoprotein
<b>INR</b>	International Normalised Ratio
<b>KH</b>	Kohlenhydrate
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>km</b>	Kilometer
<b>LCAS</b>	<b>Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study</b>
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>LIPS</b>	Lescol Intervention Prevention Study

<b>LiSA</b>	<b>Lescol in Servere Atherosclerosis</b>
<b>mg/dl</b>	Milligramm pro Deziliter
<b>mmol/l</b>	Millimol pro Liter
<b>NW</b>	Nebenwirkungen
<b>OAK</b>	Orale Antikoagulation
<b>TC</b>	Total Cholesterol (Gesamtcholesterin)
<b>VLDL</b>	Very Low Density Lipoprotein
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1\_ Strukturformel von Cholesterin

Abbildung 2\_ Einlagerungen der Lipide in die Intima – Ein Plaque entsteht [8]

Abbildung 3\_ Enterohepatischer Gallensalz-Kreislauf [14]

Abbildung 4\_ Chemische Struktur von Cholestagel® [24]

Abbildung 5\_ Originalpackung Cholestagel® 625 mg [23]

Abbildung 6\_ Wirkmechanismus von Cholestagel® [23]

Abbildung 7\_ Originalpackung Ezetrol 10mg

Abbildung 8\_ Beispiel für eine Lipoproteinelektrophorese mit mehreren verschiedenen Proben; zur Verfügung gestellt von Priv.-Doz. Tatjana Stojakovic

Abbildung 9\_ Normalbefund einer Einzelauswertung einer Lipoproteinelektrophorese; zur Verfügung gestellt von Priv.-Doz. Tatjana Stojakovic

Abbildung 10\_ PatientInnenanzahl abhängig vom LDL-C Wert, gemessen zu Beginn und am Ende der Studie

Abbildung 11\_ PatientInnen mit *Colesevelam*-Monotherapie

Abbildung 12\_ PatientInnen mit *Ezetimib-Colesevelam* Kombinationstherapie

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1\_Cholesterinkonsensus der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft (AAS) 2010 [9]

Tabelle 2\_Maßnahmen der HDL-C Steigerung durch Lebensstilmodifikation [14]

Tabelle 3\_Maßnahmen zur LDL-C Senkung durch Ernährungsmodifikation [14]

Tabelle 4\_Einteilung d. Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson [16]

Tabelle 5\_Ergebnisse der Monotherapie-Gruppe vor Beobachtungsbeginn und nach sechs Wochen

Tabelle 6\_Ergebnisse der Add-On Therapie-Gruppe vor Beobachtungsbeginn und nach sechs Wochen

Tabelle 7\_Gesamtergebnis beider Therapiegruppen vor Beobachtungsbeginn und nach sechs Wochen

# 1 Einleitung

## 1.1 Statinintoleranz

PatientInnen mit Statinunverträglichkeit gehörten bis vor kurzem zu einer Randgruppe, die nicht ausreichend therapiert werden konnte.

Im Frühjahr 2008 wurde *Colesevelam HCl* (Handelsname: Cholestagel®) in Österreich eingeführt [1] und so entstanden, auch in Kombination mit dem bereits länger bekannten *Ezetimib* (Handelsname: Ezetrol®), neue und innovative Möglichkeiten, die polygene Hypercholesterinämie sowie auch die familiäre Hypercholesterinämie zu therapieren. Durch diese pharmakologische Neuerung entstand die Idee, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von *Colesevelam* und *Ezetimib* in Kombination, und von *Colesevelam* als Monotherapie bei PatientInnen mit zusätzlicher Ezetrolintoleranz zu testen.

Die Anzahl der PatientInnen mit Statinintoleranz im Alter von 18 bis 80 ist eine kleine und sehr spezielle Zielgruppe, doch sie benötigt teilweise dringend (LDL-C unbehandelt > 250 mg/dl) eine individuelle, gut verträgliche, dauerhafte Therapie. Das Interesse an neuen Therapieoptionen zur Cholesterinsenkung war bei den zukünftigen StudienteilnehmerInnen sofort sehr groß. Ein Grund war, dass viele PatientInnen wieder die Chance sahen, etwas Positives für ihr Lipidprofil und damit auch für ihre eigene Gesundheit zu tun. Eine weitere Motivation, sich für die *Colesevelam*-Therapie zu entscheiden, war die Unwahrscheinlichkeit von systemischen Nebenwirkungen. Unter Statintherapie hatten die PatientInnen teilweise unerträgliche Beschwerden. Eine der häufigsten (bei der von uns untersuchten PatientInnengruppe) und schwerwiegendsten, unerwünschten Wirkungen von Statinen waren Myalgien oder Muskelschwäche mit und ohne CK-Erhöhung. Die Höhe der CK war kein Indikator für den Grad der Beschwerden, wodurch ersichtlich wurde, dass man durch Laborwerte alleine nicht auf das Ausmaß der Unverträglichkeit und der damit verbundenen Beschwerden schließen kann. Ein Vorteil der *Colesevelam*-Therapie ist, dass keine systemischen Nebenwirkungen (z.B. Myalgien,...), wie bei Statinen, auftreten können, da das Medikament nicht aus dem Darm resorbiert wird. [2]

So wurde von der Lipidambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz eine klinische Untersuchung durchgeführt, um die PatientInnen auf die neue Therapieoption aufmerksam zu machen, und um ihnen den neuen Lipidsenker *Colesevelam* anzubieten. Die Medikation für die Testreihe wurde von der Firma Genzyme Austria GmbH (Cholestagel®) und von der Firma MSD (Ezetrol®) zur Verfügung gestellt.

Unsere PatientInnen wurden für die klinische Untersuchung in drei Gruppen (A, B, C) eingeteilt:

- PatientInnen, die neben Statinen auch *Ezetimib* nicht vertrugen, erhielten eine Monotherapie mit *Colesevelam*. Nach sechs Wochen wurde erneut LDL-C bestimmt, um zu überprüfen, ob das individuell festgelegte Therapieziel erreicht werden konnte. Bei ausreichend erfolgreicher LDL-C Senkung wurde eine weiterführende *Colesevelam*-Monotherapie empfohlen.
- Bei den mit *Ezetimib* vorbehandelten PatientInnen wurde die Therapie durch *Colesevelam* erweitert. Nach einer sechswöchigen Kombinationstherapie wurde die LDL-C Spiegel nach obigen Kriterien erneut überprüft.
- Die unbehandelte Gruppe wurde eingangs mit *Ezetimib* behandelt. Nach einer mindestens sechswöchigen Monotherapie wurde überprüft, ob das Therapieziel erreicht werden konnte. Die PatientInnen, die ihren individuellen Zielbereich erreichten, intensivierten ihre Therapie nicht weiter. Bei jenen PatientInnen, die das Ziel nicht erreichten, wurde die Therapie um *Colesevelam* erweitert.

Bei der Hälfte der zu beobachtenden PatientInnen war zu Beginn der Untersuchung eine familiäre Hyperlipidämie mit teilweise massiv erhöhten Ausgangswerten bekannt. Ein Teil der Gruppe begann mit einem LDL-C > 250 mg/dl. Somit war bei diesen PatientInnen anfangs schon anzunehmen, dass das angestrebte Ziel ohne Statintherapie nicht erreicht werden kann. Deshalb

beschränkten wir unsere Anforderungen bei jenen PatientInnen auf eine erfolgreiche Lipidsenkung (prozentuelle LDL-C Reduktion).

## **1.2 Planung der klinischen Untersuchung**

Geplant wurde die Studie von Prof. Toplak und OA de Campo unter Beratung von Ass.Prof. Scharnagl und Doz. Stojakovic. Da in Österreich noch keine Daten bezüglich einer Kombinationstherapie *Ezetrol / Colesevelam* vorhanden waren, beschloss Prof. Toplak eine klinische Untersuchung durchzuführen, um neue Erkenntnisse zu gewinnen. Auf Grund der dadurch gewonnenen, statistisch erfassten Resultate können PatientInnen bezüglich ihrer Lipidtherapie besser beraten werden. Es gab keine Einwände gegen diese Kombinationstherapie, da es sich bei den BAS und den selektiven Resorptionshemmern um eine sinnvolle Kombination handelt. So wurde sofort nach dem positiven Ethikkommissionsvotum mit dem Patientenscreening begonnen.

Durch *Colesevelam* kann es zu einem Ansteigen der Triglyceride kommen. Diese Therapie war daher für PatientInnen mit einer kombinierten Hyperlipidämie, bei denen die Hypertriglyceridämie im Vordergrund stand, nicht geeignet.

Weitere Ausschlusskriterien waren:

- PatientInnen unter 18 und über 80 Jahre
- Schwangerschaft
- Intoleranz bezüglich *Colesevelam*

Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt. Die Nummer des Ethikkommissionsvotums lautet: 20-318 ex 08/09

## 2 Cholesterin

### 2.1 Allgemeines und Aufbau

Das Cholesteringrundgerüst besteht aus 27 C-Atomen, es ist ein polyzyklischer Alkohol und der bekannteste Vertreter der Steroide. [3] Das Vorhandensein von Cholesterin ist auf den menschlichen und tierischen Organismus beschränkt. [4] Der Name entstand aus dem griechischen „chole“ (Galle) und „stereos“ (fest). Es wurde im 18. Jahrhundert erstmals in fester Form in Gallensteinen entdeckt. [5] Zu etwa 80-90% wird das Cholesterin endogen (vor allem in der Leber und im Darm) synthetisiert, der Rest wird über die Nahrung aufgenommen. [4] Cholesterin hat eine Struktur-stabilisierende Funktion und ist deshalb ein wichtiger Bestandteil aller biologischen Membranen. Weiters ist es eine Biosynthese-Vorstufe zahlreicher Steroidhormone, des Vitamin D und der Gallensäuren. [6]

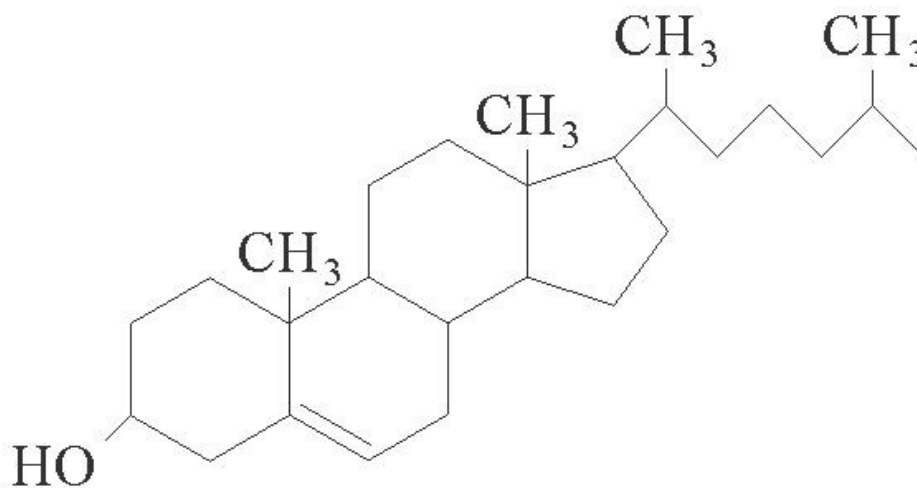


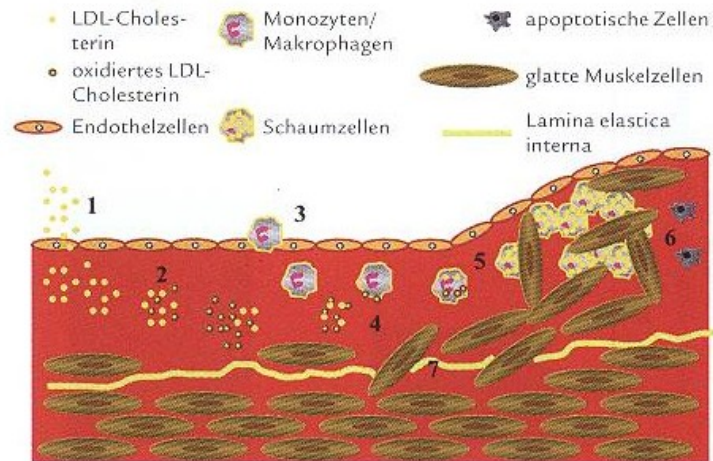
Abbildung 1\_Structurformel von Cholesterin

## **2.2 Cholesterin und Atherosklerose**

Man bezeichnet das Low Density Lipoprotein (LDL) auch als „schlechtes“, und das High Density Lipoprotein (HDL) als „gutes“ Cholesterin. Ist der LDL-Gehalt im Serum zu hoch, wird das überschüssige LDL in der Intima der Gefäße angereichert. Dort kommt es zu einer Oxidation der Fettanteile und dadurch zu einer Ausschüttung von Prostaglandinen und Zytokinen aus den Endothelzellen und den glatten Muskelzellen. Diese „Lockstoffe“ stimulieren Makrophagen und T-Lymphozyten. [3] Diese inflammatorischen Vorgänge spielen eine bedeutende pathogenetische Rolle für die Entstehung und für die Progression der Atherosklerose. [7]

Oxidiertes LDL wird von den Makrophagen über Scavenger-Rezeptoren aufgenommen und nicht über LDL-Rezeptoren. Die Scavenger-Rezeptoren unterliegen keiner negativen Rückkoppelung und somit kommt es zu einer massiven Anreicherung der Makrophagen mit LDL. Dadurch entstehen aus den Makrophagen Schaumzellen. Wenn diese Schaumzellen zu Grunde gehen, wird das gespeicherte LDL freigesetzt und es entstehen Plaques in der Intima. [3]

Atherosklerose und die damit verbundenen Plaques stellen einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Plaques können sich vergrößern und das Gefäßlumen einengen, im extremsten Fall kann es zum kompletten Verschluss des Gefäßes kommen oder Teile des Plaques können abreißen und dies kann zu Thrombosen und Embolien führen. [7]



**Abbildung 2\_Einlagerungen der Lipide in die Intima – Ein Plaque entsteht [8]**

HDL hingegen bewirkt einen Schutzmechanismus und kann der Entstehung von Gefäßsklerosen entgegen wirken. Zum Einem besitzt es Enzyme, die oxidierte Fette abbauen können, und zum Anderen entfernt es Cholesterin aus Makrophagen und Gewebe. [3]

### 2.2.1 Einteilung nach LDL-C Zielbereichen

Um die Zielwerte für unsere PatientInnen festzulegen, hielten wir uns an die Bestimmungen des Cholesterinkonsensus 2010 der AAS:

- Schritt 1 war die Bestimmung des gesamten Lipidprofils mit Gesamtcholesterin, HDL-C, LDL-C und Triglyceriden. Zum Zeitpunkt der dafür notwendigen Blutabnahme musste der/die PatientIn mindestens 12 Stunden nüchtern sein.
- Schritt 2 war die Feststellung einer KHK oder einer klinisch manifesten extrakoronaren Atherosklerose. Außerdem musste festgestellt werden, ob ein Diabetes Mellitus (Typ 1 oder Typ 2) vorliegt.
- Schritt 3 war die Feststellung von klassischen Risikofaktoren:

#### **Nicht modifizierbare Risikofaktoren:**

- Alter (Männer > 45 Jahre, Frauen > 55 Jahre)
- FA für prämatüre KHK (männliche Verwandte < 55Jahre, weibliche Verwandte < 65 Jahren)

#### **Modifizierbare Risikofaktoren:**

- Rauchen
- Hypertonie (RR > 140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie)
- HDL-C < 40 mg/dl

Ist das HDL-C > 60 mg/dl wird ein Risikofaktor gestrichen [9]

Risikokategorie	LDL-C Zielwert
<b>Akutes Koronarsyndrom</b> <b>stabile KHK bei Diabetes</b> <b>Atheroskleroseprogredienz</b>	< 70 mg/dl
<b>stabile KHK ohne Diabetes</b> <b>manifeste extrakoronare</b> <b>Atherosklerose</b> <b>Typ 2 Diabetes</b> <b>10 – Jahresrisiko &gt; 20%</b>	< 100 mg/dl
<b>2+ Risikofaktoren*</b> <b>(10-Jahresrisiko &lt; 20%)</b>	< 130 mg/dl
<b>0-1 Risikofaktor*</b> <b>(10 Jahresrisiko meist &lt; 10%)</b>	< 160 mg/dl

Tabelle 1\_Cholesterinkonsensus der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft (AAS) 2010 (\*Risikofaktoren sind Alter, FA für prämatüre KHK, Rauchen, HDL-C < 40 mg/dl, Hypertonie) [10]

Zielbereiche für unser Kollektiv:

- LDL-C < 160 mg/dl: 3 PatientInnen
- LDL-C < 130 mg/dl: 6 PatientInnen
- LDL-C < 100 mg/dl: 9 PatientInnen
- LDL-C ≤ 70 mg/dl: 1 PatientIn

### **2.3 Cholesterinwerte im Überblick**

Aufgrund einer einmalig gemessenen Erhöhung des Gesamtcholesterins kann man noch nicht von einem pathologischen Prozess sprechen und diese hat keine pathognomonische Bedeutung. Es muss eine Kontrolluntersuchung mit Differenzierung der Cholesterinfraktionen durchgeführt werden. [4]

Mit zunehmendem Alter steigt der Cholesterinspiegel, so dass mehr als die Hälfte der Bevölkerung über 45 Jahren ein Gesamtcholesterin von über 210 mg/dl hat. Nur zehn Prozent dieser Altersgruppe weisen einen Cholesterinspiegel von unter 170 mg/dl auf.

Jedoch gibt es auch PatientInnen, die genetisch bedingt ein erhöhtes Cholesterin aufweisen und deshalb schon im jungen Alter extrem erhöhte Cholesterinwerte aufweisen. Für diese Personen ist ein gut eingestelltes Lipidprofil von großer Bedeutung, um ein vorzeitiges kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern.

Frauen haben generell einen höheren HDL-Cholesterin-Anteil als Männer. Während der Schwangerschaft steigen der Cholesterinspiegel und andere Blutfette an, diese normalisieren sich jedoch nach der Geburt wieder. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat folgende Richtlinien festgesetzt:

- Idealwert weniger als 200 mg/dl
- leicht erhöht bis 240 mg/dl
- mäßig erhöht bis 300 mg/dl
- stark erhöht über 300 mg/dl [11]

In unserer Studie haben wir ein spezielles Augenmerk auf die Senkung des LDL-C gelegt. Die Zielwerte für LDL-C variieren stark, abhängig ob es sich um die Primär- (noch keine makrovaskuläres Geschehen in der Anamnese) oder Sekundärprophylaxe (bereits makrovaskuläres Geschehen in der Krankengeschichte) handelt. Zusätzlich sind auch die Begleiterkrankungen zu beachten. [12] Besonders für die Sekundärprophylaxe ist die Sinnhaftigkeit einer Lipidtherapie durch klinische Studien gesichert.

## **2.4 Symptome bei erhöhtem Cholesterin**

Ein erhöhter Cholesterinspiegel per se verursacht keine Symptome. Man spürt nicht, wenn das Cholesterin im Serum erhöht ist. Erst nach vielen Jahren kann es durch das Entstehen von Folgeerkrankungen zu ernsthaften, gesundheitlichen Problemen kommen. Erhöhtes Serumcholesterin ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Progression der Atherosklerose. Diese ist maßgeblich an der Entstehung folgender kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt:

- KHK und Myokardinfarkt
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- zentrale arterielle Verschlusskrankheit und Insult [13]

## **2.5 Cholesterinsenkung ohne Arzneimittel**

Die nichtmedikamentösen LDL-C Senkung ist von großer therapeutischer Bedeutung, da viele PatientInnen glauben, dass nach Erhalt eines Lipidsenkers keine fettreduzierte Diät und keine regelmäßige Bewegung notwendig sind. Hier ist nicht von Leistungssport die Rede, denn bereits regelmäßiger Ausdauersport bewirkt eine beachtliche Reduktion des LDL-C und einen Anstieg des HDL-C, und somit eine Senkung des kardiovaskulären Risikos. Zusätzlich sollte man auf eine ausgewogene Ernährung achten. Anzuraten ist die mediterrane Kost mit viel frischen Gemüse und Fisch, bei der der Fettanteil (v.a. in Form von ungesättigten Fettsäuren) ca. 35% beträgt. Die restlichen Anteile bestehen aus Proteinen (15-25%) und Kohlenhydraten (40-50%).

Deshalb haben wir unsere PatientInnen bezüglich Lebensstilmodifikation (Ernährung, Bewegung und Nikotinkarenz) beraten. Sie erhielten Informationsfolder mit Ernährungspyramide und Tabellen zu Fett- und Cholesteringehalt in verschiedenen Nahrungsmitteln. Auch ein individuell angepasster Plan zur Steigerung der körperlichen Aktivität, den der Großteil der PatientInnen interessiert annahm, wurde erarbeitet.

Die am häufigsten empfohlenen Sportarten waren Walking, Joggen und Radfahren. Hierbei kann man Bewegung und frische Luft gut miteinander verbinden.

Maßnahmen	HDL-C Erhöhung
Nikotin Stop	8 – 10%
Mäßiger Alkoholkonsum (Männer: 20 – 30 g/d, Frauen 10 – 15 g/d)	8 – 10%
10% Reduktion der Konsums von KH	4 – 8%
4 – 5 kg dauerhafte Gewichtsabnahme	4 – 5%
Ausdauertraining (Laufen, 10 km/ Woche)	4 – 5%
<b>Gesamt</b>	<b>24 – 30%</b>

Tabelle 2\_Maßnahmen der HDL-C Steigerung durch Lebensstilmodifikation [14]

Man sollte jedoch nicht grundlegend auf den Verzehr von cholesterinhaltigen Speisen verzichten, denn bei exogener Zufuhr von Cholesterin wird die Eigenproduktion der Leber vermindert. Die Zufuhr von Nahrungscholesterin sollte jedoch auch nicht mehr als ca. 300 mg pro Tag betragen. [14]

Maßnahme	LDL-C Senkung
Reduktion der gesättigten Fette (<10%)	8 – 10%
Reduktion des Cholesterin (< 300 mg/dl)	3 – 5%
Lösliche Faserstoffe (25 g/d)	3 – 5%
Sitostanol/ Sitosterol (2 g/d)	5 – 15%
Soja-Proteine (25 g/d)	5%
Nüsse (50 – 100 g/d)	2 – 15%
<b>Gesamt</b>	<b>20 – 35%</b>

Tabelle 3\_Maßnahmen zur LDL-C Senkung durch Ernährungsmodifikation [14]

## 2.6 Fredrickson - Klassifikation

1965 hat der Amerikaner Donald S. Fredrickson eine Klassifikation von Dyslipoproteinämien festgelegt, die bis heute verwendet wird. Seine Einteilung beruht auf der Auftrennung der Plasmalipoproteine durch Elektrophorese und brachte Systematik in die Erhöhung von Plasmaproteinen. [15]

	I	Ila	Ilb	III	IV	V
<b>Synonyma</b>	Fettinduzierte Hypertriglyceridämie	Hyper-Cholesterinämie	Gemischte Hyperlipidämie	Broad-B-disease	Endogene Hypertriglyceridämie	Endogen-exogene Hypertriglyceridämie
<b>Cholesterin</b>	Normal	erhöht	erhöht	erhöht	normal oder erhöht	normal oder erhöht
<b>TG</b>	Erhöht	normal	erhöht	erhöht	Erhöht	Erhöht
<b>LDL-C</b>	Erniedrigt	Erhöht	Erhöht	normal bis erhöht	Normal	Normal
<b>HDL-C</b>	Erniedrigt	oft erniedrigt	oft erniedrigt	oft erniedrigt	oft erniedrigt	oft erniedrigt
<b>Lipoprotein-Elektrophorese</b>	+ α = prä β = β = Chylo ■ -	= = ■	= ■ ■	= ■	= ■ =	= ■ = ■
<b>Bio-chemischer Defekt</b>	Lipoprotein-Lipase- Mangel	LDL-Rezeptor-Mangel	?	Apo E2-Homozygotie + HLP	?	Abbau VLDL-LDL? Lipolytische Enzyme?
<b>Vorkommen</b>	sehr selten	ca. 10%	ca. 15%	< 5%	ca. 70%	< 5%
<b>Xanthome</b>	Eruptiv	tendinös, tuberös	tendinös, tuberös	plan, tuberoeruptiv	tuberoeruptiv	tuberoeruptiv
<b>Arteriosklerose</b>	-	+++	+++	+++	++	+
<b>Aspekt Nüchternserum</b>	aufrahmend, darunter klar	Klar	leicht trüb	Trüb	Trüb	trüb, aufrahmend

Tabelle 4\_Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson [16]

Zwei PatientInnen, die an unserer Studie teilnahmen, hatten eine laborchemisch diagnostizierte Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson. Bei dieser Form ist es nicht möglich die  $\alpha$  -, prä $\beta$  - und  $\beta$  - Bande aufzutrennen. Somit war eine LDL-C Bestimmung bei PatientInnen mit dieser Lipidstoffwechselstörung nicht möglich. [16] Aus diesem Grund werteten wir bei diesen PatientInnen das Gesamtcholesterin anstelle des LDL-C aus.

## 2.7 Der enterohepatische Kreislauf

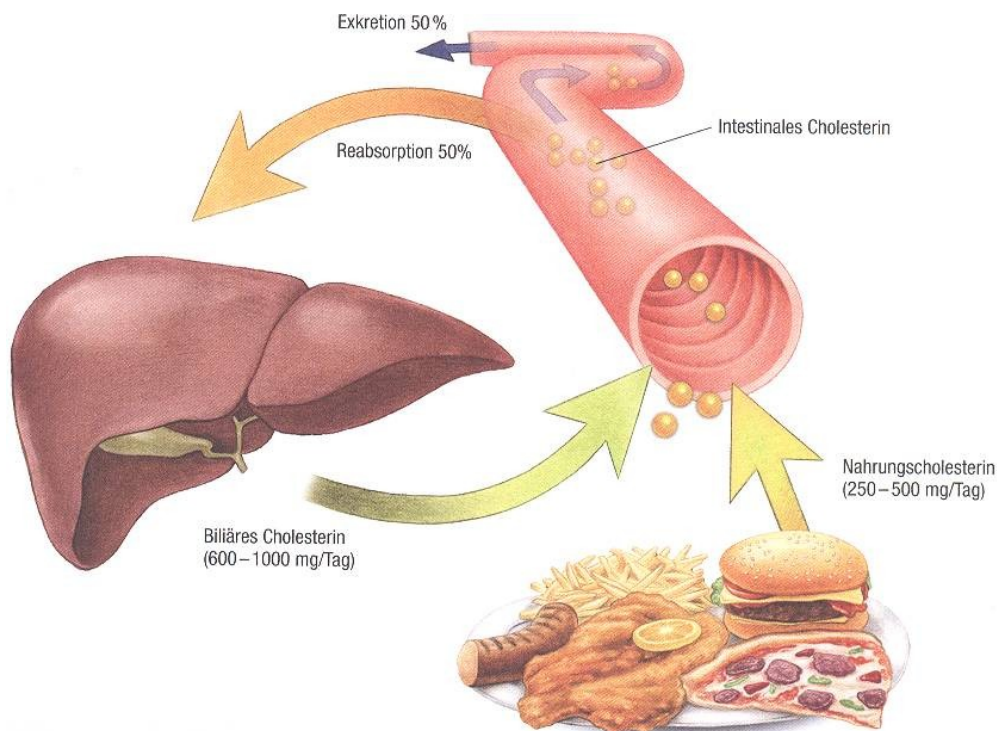


Abbildung 3\_Enterohepatischer Gallensalz-Kreislauf [14]

In der Leber werden aus Cholesterin die sogenannten primären Gallensalze (GS) (Cholat und Chenodeoxycholot) synthetisiert. Deren Amide werden dann teilweise mit Taurin und Glycin in der Leber konjugiert und sind deshalb nicht frei in der Galle zu finden. [17] Die konjugierten GS werden in den Dünndarm ausgeschieden, wo sie eine beträchtliche Aufgabe bei der Aufnahme der Nahrungsfette haben. [18]

Generell wird der überwiegende Anteil der GS wird aus dem Darm in die Leber rückresorbiert. Nur ca. 10% des Tagesbedarfs werden mit dem Kot ausgeschieden. Es gibt jedoch individuell große Unterschiede.

Um die Verluste auszugleichen und die Menge im Gallensalzpool konstant zu halten, werden GS von den Hepatozyten neu synthetisiert. Die Rückresorption erfolgt etwa zur Hälfte passiv im Dünndarm und im Kolon und zum anderen Teil aktiv im terminalen Ileum. [19]

Die Zirkulation des Gallensalzpools ist abhängig vom Fettgehalt der jeweils konsumierten Speisen. Man kann sagen, dass sie direkt proportional zum Verzehr von Fetten ist. [18]

An der Lipidverdauung sind nur konjugierte GS beteiligt, denn die unkonjugierten werden direkt aus den Gallengängen wieder rückresorbiert (cholehepatischer Kreislauf). Die Konjugierten werden hingegen erst nach ihrer Verwendung für die Fettverdauung über einen Na<sup>+</sup>-Symport-Carrier aus dem Darm (Ileum) in die Leber zurücktransportiert. [17]

Diesen physiologischen Prozess nutzt sowohl der neue Gallensäurenbinder Cholestagel® als auch der Resorptionshemmer Ezetrol®, um eine erfolgreiche Lipidreduktion zu erreichen.

Der enterohepatische Kreislauf weist für alimentäres und non- alimentäres Cholesterin (Gallensäuren) eine große Schwankungsbreite der Resorptionsraten auf. Untersuchungen zeigten, dass die Resorption zwischen 29,0% (nach unserer Hypothese rekrutieren sich aus diesem Bereich die „Non-Responder“) und 80,1% („Responder“) liegen kann, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt werden konnten. [20] Zwischen einzelnen Individuen können deutliche Unterschiede bestehen, die Resorptionsrate des Einzelnen ist jedoch innerhalb ihres Bereichs stabil.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Zeitraum der Medikationsphase

Die PatientInnen in der Medikationsphase wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe hatte eine sechswöchige Medikationsphase mit *Colesevelam*. Eingenommen wurde der Gallensäurenbinder entweder einmal täglich sechs Tabletten zu 675mg oder zweimal täglich drei Tabletten zu 675mg. Das Arzneimittel wurde zu einer Mahlzeit eingenommen, da nach der Aufnahme von Nahrungsmitteln die Gallensäureproduktion und somit auch der Effekt der Medikation größer war. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigten, dass kein Unterschied bestand, ob *Colesevelam* in einer Einmaldosierung oder in zwei Einzeldosen gesplittet appliziert wurde. [2] Es zeigte sich jedoch bald, dass den PatientInnen die zweimal tägliche Applikation leichter fiel als die einmalige, da die gleichzeitige Einnahme von sechs Kapseln auf die untersuchten Personen abschreckend wirkte. Die Gruppe, die nur mit *Colesevelam* behandelt wurde, hatte zusätzlich zu der Statinintoleranz eine bereits bekannte *Ezetimib*unverträglichkeit.

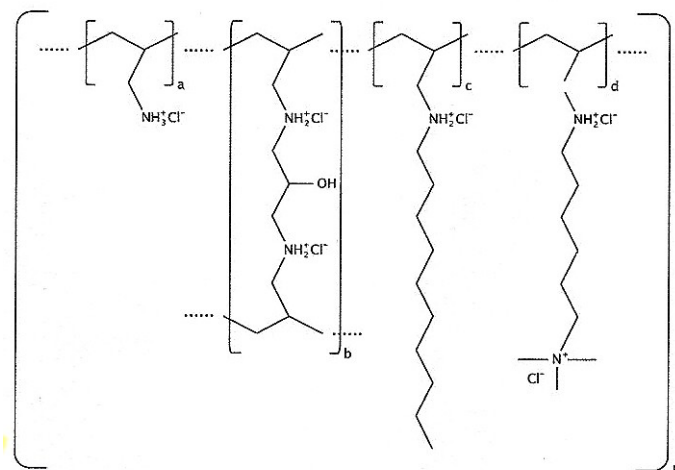
Die zweite Gruppe hatte auch eine sechswöchige Applikationsphase. Diese Gruppe war mit *Ezetimib* vorbehandelt. Die PatientInnen bekamen additiv *Colesevelam*. Die *Ezetimib*-Einnahme war nicht abhängig von einer bestimmten Tageszeit und musste auch nicht zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosis bestand aus einer 10 mg Filmtablette. [21] Die *Colesevelam*-Dosis war gleich, wie in der ersten Gruppe.

## 3.2 Medikation infolge der Klinischen Studie

### 3.2.1 Colesevelam Hydrochlorid (Cholestagel®)

**Verstärkung im Kampf gegen die hohen Blutfette!!! [22]**

Bei Cholestagel® handelt es sich um einen Gallensäuren-Komplexbildner (bile acid sequestrant BAS) der Arzneimittelfirma Genzyme Europe mit Hauptniederlassung in Naarden in den Niederlanden. [23] *Colesevelam* ist ein nicht resorbierbares Polymer mit speziellen Seitenketten, das zur Gallensäurebindung entwickelt wurde. Es ist ein Polyallylamin verbunden mit einem Epichlorohydrin, und alkyliert mit 1-Bromodecane und 6-Bromoethyltrimethylammonium Bromid. [24]



**Abbildung 4\_Chemische Struktur von Cholestagel®**

- (a) Allylaminmonomereinheit, die weder mit alkylierten Wirkstoffen alkyliert wurden noch verbunden mit Epichlorohydrin
- (b) Allylamineinheiten verbunden mit Epichlorohydrin
- (c) Allylamine alkyliert mit einer Decylgruppe
- (d) Allylamineinheiten alkyliert mit einer Hexylgruppe;(m) repräsentiert eine Zahl > 100 um ein erweitertes Polymernetzwerk zu zeigen [24]

Die Darreichungsform von Cholestagel® sind Kapseln, die 625mg *Colesevelamhydrochlorid* (entspricht *Colesevelam*) enthalten. Sie werden in einer zweimal täglichen (2x3 am Morgen und am Abend) oder einmal täglichen Dosis (1x6 morgens, mittags oder abends) eingenommen. In Studien konnten keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Anwendungsformen festgestellt werden. [2] Die Einnahme erfolgte zu einer Mahlzeit mit Flüssigkeit. [1] Die empfohlene Maximaldosis beträgt 7 Filmentabletten pro Tag. [2]



**Abbildung 5\_Originalpackung Cholestagel® 625 mg [23]**

Der BAS der zweiten Generation durchquert den Körper nur auf dem gastrointestinalen Weg und wird nicht resorbiert, was die Erklärung für die fehlenden systemischen Nebenwirkungen ist. [12] Dies ist auf den polymeren Charakter und auf die kationische Ladung von Colesevelam zurückzuführen, wodurch ein Passagieren der anionischen Schleimhaut der Darmwand verhindert wird. Außerdem weist das Arzneimittel auch deutlich weniger gastrointestinale Nebenwirkungen als seine Vorgänger (z.B. Cholestyramin) auf, da es wegen der spezifischeren und besseren Gallensäurenbindung in viel geringeren Dosierungen (Cholestyramin bis zu 30 g, Colesevelam 3,75 g pro Tag) verabreicht werden kann. [25] Durch die langen, hydrophoben Seitenketten werden Gallensäuren durch hydrophobe Interaktionen und auch durch ionische Kräfte an die Aminosäuren gebunden, während die quarternären Aminoseitenketten das Molekül stabilisieren. Das erklärt die Bindung einer

größeren Zahl an Gallensäuren gegenüber Cholestyramin, dem BAS der 1. Generation. Auch das Interaktionspotential mit anderen Medikamenten ist gegenüber der ersten Generation deutlich vermindert.

Kontraindikationen für *Colesevelam* sind:

- Intoleranz gegenüber *Colesevelam* oder einem anderen BAS
- Ileus/ Subileus und Gallengangsstenose [26]

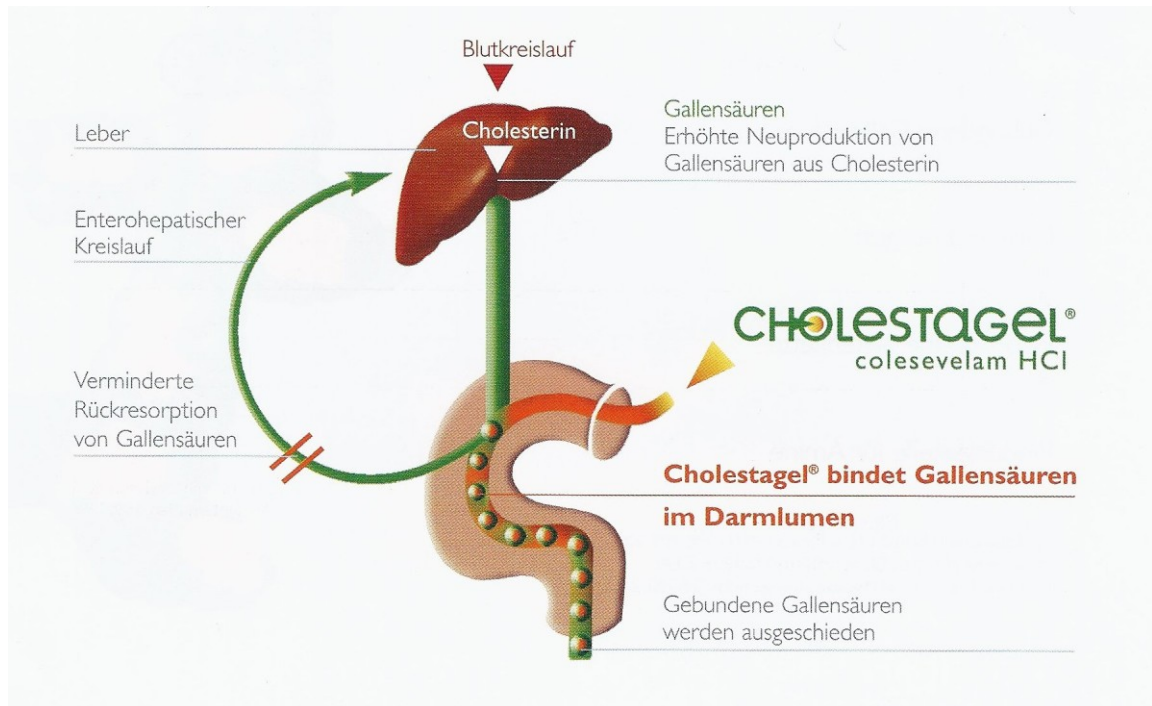
Einige Nebenwirkungen können jedoch auch in der neuen Generation auftreten:

- Obstipation (häufigste Nebenwirkung)
- Flatulenz
- Dyspepsie
- Abdominalschmerzen
- Triglyceriderhöhung (Anwendung von *Colesevelam* bei erhöhtem Triglyceridspiegel nicht indiziert)

Das Pharmakologische Prinzip besteht aus zwei grundlegenden physiologischen Eckpfeilern:

1. **Die Bindung von Gallensäuren im Darm:** Es handelt sich um die Glykocholsäure, die wichtigste Gallensäure. Diese wird normalerweise zu einem Großteil in die Leber rückresorbiert, es besteht ein konstanter Gallensäurenpool. Beginnt sich die Menge der Gallensäuren zu vermindern, wird das Leberenzym Cholesterol-7- $\alpha$ -Hydroxylase nach oben reguliert und es kann neue Gallensäure aus Cholesterin gebildet werden. Dies führt zu einem vermehrten Bedarf an Cholesterin, zu einer Steigerung der LDL-Rezeptoren in der Leber und auch zu einem Anstieg der Transkription und Aktivität der HMG-CoA Reduktase.

2. **Erhöhte LDL-C Rekrutierung aus dem Blut:** Durch die gesteigerte Aufnahme von LDL-C aus dem Serum kommt es zu einer Senkung des LDL- Serumspiegels. [2]. Genauere Erläuterung durch die folgende Abbildung.



**Abbildung 6\_Wirkmechanismus von Cholestagel® [23]**

Klinische Studien zeigten eine Senkung des LDL-C um 15 – 19% [27], einen leichten Anstieg des HDL-Cholesterins, sowie einen Anstieg der Triglyzeride. [24] Zusätzlich scheint die Substanz einen antiinflammatorischen Effekt und eine positive glukosesenkende Wirkung bei Typ-2-Diabetes aufzuweisen. [28]

Bei *Colesevelam* muss man jedoch auch auf die Beeinflussung der Aufnahme anderer Medikamente achten. Die Co-Medikationen unserer PatientInnen musste zeitlich verschoben eingenommen werden. Die Arzneimittelinteraktionen sind deutlich weniger ausgeprägt als bei Cholestyramin. Die beschriebenen Arzneimittel sind:

- Levothyroxin: Bei gleichzeitiger Einnahme Verminderung des AUC-Wertes.
- Cyclosporin: Die Plasmakonzentration sollte genau überwacht werden und die Einnahme von *Colesevelam* und Cyclosporin muss mindestens vier Stunden voneinander entfernt sein.
- Glyburid: Es kommt ebenfalls zu einer AUC-Wert Verminderung, jedoch nicht bei zeitlich versetzter Einnahme. Bei Pioglitazon wurden die selben Wechselwirkungen festgestellt. [2]
- Ethinylestradiol: Da dieses Medikament zur Empfängnisverhütung eingesetzt wird, sollte man sehr auf eine zeitlich getrennte Einnahme der Substanzen achten. [29]
- Antikoagulanzen und Vitamin K. Die OAK muss streng beobachtet werden, da es unter *Colesevelam* zu einer verminderten Resorption von Vitamin K kommt und somit die gerinnungshemmende Wirkung beeinflusst wird. Auch mit Antikoagulanzen von Coumarin-Typ konnte diese Wechselwirkungen beobachtet werden. [26]

Werden die anderen Arzneimittel vier Stunden vor der *Colesevelam* Einnahme genommen, können dadurch die Wechselwirkungen verhindert werden. In einer einjährigen klinischen Beobachtung konnten keine Veränderungen des Vitamin A, D, und E Status festgestellt werden. Der Ferritinstatus zeigt auch keine klinisch signifikanten Abweichungen. [24]

Kosten des Präparats: AVP: 195,05 € für 180 Filmtabletten (entsprechend einem Monatsbedarf) [30]

Dieses Medikament ist im „dunkelgelben“ Bereich der gelben Box. Ist ein Produkt in dieser Box gelistet, muss es tatsächlich vom Chefarzt bewilligt werden. Im Kassensystem gibt es auch noch einen „hellgelben“ Bereich. Medikamente, die hier hineinfallen, sind zwar theoretisch chefarztpflichtig, in der Praxis reicht es aber, wenn die Ärztin/der Arzt die Gründe der Verschreibung sorgfältig dokumentiert. [31]

### 3.2.2 Ezetimib (Ezetrol®)



Abbildung 7\_Originalpackung Ezetrol 10 mg

Ezetrol® ist ein selektiver Cholesterin-Resorptionshemmer der Firma MSD-SP in Hoddesdon in Großbritannien. Vertrieben wird das Medikament von Merck Sharp & Dohme in Wien.

Hier handelt es sich um weiße Tabletten, die je 10 mg *Ezetimib* enthalten. Diese können zu jeder beliebigen Tageszeit eingenommen werden, wobei die empfohlene Dosis eine Tablette pro Tag ist. [21] Wichtig ist sowohl bei der Einnahme von Ezetrol® als auch bei Cholestagel® eine geeignete lipidsenkende Diät einzuhalten, um eine langfristige Cholesterinsenkung und ein zielführendes Ergebnis zu erreichen.

Ezetimib ist ein erfolgreich eingesetztes Medikament zur Cholesterinsenkung, jedoch können auch einige systemische Nebenwirkungen auftreten [21] im

Gegensatz zu dem zuvor besprochenen Lipidsenker Cholestagel®. [2] Hier kurz die häufigeren und schwerwiegenderen NW:

- Myopathie
- Rhabdomyolyse (vermehrt in der Kombinationstherapie mit einem Statin)
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen, Diarrhö
- Transaminasenanstieg

Bei Ezetimib kommt es zu Wechselwirkungen mit:

- Cyclosporin: Kommt es zu einer kombinierten Anwendung von Ezetimib und Cyclosporin muss die Plasmakonzentrationen des Immunsuppressivums kontrolliert werden, da es zu einer Kumulation des Arzneimittels kommen kann.
- Antikoagulanzen: Bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib und Antikoagulanzen von Coumarin-Typ oder Flunidon wurde eine Erhöhung der INR nachgewiesen. Eine engmaschige Überwachung ist daher erforderlich. [21]

Die Wirkweise unterscheidet sich von den anderen lipidsenkenden Mittel grundlegend, denn der Angriffspunkt von *Ezetimib* ist ein bestimmtes Sterolproduzierendes Protein (Niemann-Pick-C1-like1). Dieses ist für die Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen (cholesterinverwandte Stoffe) verantwortlich. *Ezetimib* heftet sich am Dünndarmepithel fest und hemmt die Cholesterinresorption aus dem Darm. In Studien wurde belegt, dass die Hemmung der Cholesterinresorption keine Auswirkungen auf die Resorption von anderen intestinal resorbierten Substanzen (Triglyzeride, Gallensäuren, Progesteron und Vitamin A und E) hat.

Klinische Studien zeigten eine signifikante Senkung von LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglyzeriden, sowie einen Anstieg von HDL-Cholesterin. [21]

Kosten des Präparats: AVP: 69,95 € für 30 Filmtabletten (entsprechend einem Monatsbedarf) [30]

*Ezetimib* befindet laut Erstattungskodex in der hellgelben Box. Diese Box ist der Bereich, der jene Arzneimittel enthält, bei denen der/die Arzt/Ärztin den Regeltext und die Verschreibung entsprechend dokumentieren muss. Bei einigen Produkten darf die Erstverordnung nur durch bestimmte Fachärztinnen/Fachärzte erfolgen, die Folgeverordnung auch von ÄrztInnen für Allgemeinmedizin. [31]

Einen großen Unterschied zwischen *Colesevelam* und *Ezetrol* stellt die Dosierung dar, denn für eine adäquate Therapie mit *Colesevelam* ist eine Applikation von sechs Kapseln pro Tag in einem zeitlichen Abstand zur anderen Medikation erforderlich, was für einige PatientInnen nur schwer durchführbar war.

### **3.3 PrüfungsteilnehmerInnen- Auswahl**

Die Anzahl der PrüfteilnehmerInnen war begrenzt, da von uns eine sehr spezielle PatientInnengruppe untersucht wurde. Wir untersuchten nur PatientInnen mit Statintoleranz im Alter zwischen 18 und 80 Jahren. Bei den weiblichen Probandinnen musste eine Gravidität ausgeschlossen werden, da keine Studienergebnisse bezüglich Schwangerschaft und *Colesevelam* vorliegen. Die Auswahl wurde dadurch erschwert, dass *Colesevelam* ein reiner Cholesterinsenker ist und bei kombinierten Hyperlipidämien, bei denen eine Hypertriglyzeridämien im Vordergrund steht, nicht geeignet ist, da das Medikament die Triglyzeridwerte erhöhen kann. Für die *Colesevelam*-Monotherapie wurden PatientInnen ausgewählt, die zusätzlich zu ihrer Statintoleranz auch eine *Ezetimib*intoleranz haben. Bei der Auswahl der StudienteilnehmerInnen zeichnete sich ab, dass ein Teil bereits mit *Ezetimib* therapiert wurde und dass bei jenen PatientInnen, die unbehandelt waren, *Ezetimib* bereits versucht und nicht vertragen worden war, was zu Folge hatte, dass viele der zu beobachtenden Personen mit einer *Colesevelam*-Monotherapie behandelt wurden.

Zuerst traten wir mit den PatientInnen in telefonischen Kontakt, wobei sie über die Option eines neuen Cholesterinsenkers unabhängig von einer Studienteilnahme informiert wurden. Sie wurden bei Interesse eingeladen an unserer klinischen Untersuchung teilzunehmen und erhielten einen Termin in der Lipidambulanz. Das Interesse und die Hoffnung auf eine innovative und wirksame Therapieoption waren von Anfang an groß.

In der Prescreeningphase waren 37 ProbandInnen. Von diesen wurden 24 PatientInnen im Rahmen eines persönlichen Gesprächs gescreent. In der Screeningphase mussten fünf PatientInnen ausgeschlossen werden, da sie nicht unseren Teilnahmevoraussetzungen entsprachen. Insgesamt nahmen 18 Personen an der klinischen Untersuchung teil. Von diesen 18 PatientInnen konnten die Daten von 15 Personen in unsere Untersuchung eingeschlossen werden. Bei zwei PatientInnen war eine entsprechende Auswertung des Blutfettstatus aufgrund einer genetisch bedingten Fettstoffwechselstörung (Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson) nicht möglich. [16] Ein/e PatientIn wurde gesondert beobachtet, da diese/r neu mit *Ezetimib* begann und nach sechs Wochen Monotherapie mit der Kombinationstherapie *Ezetimib* plus *Colesevelam* fortsetzte, die Kombinationstherapie jedoch nach wenigen Tagen wegen gastrointestinaler Beschwerden abbrach.

### **3.4 PrüfungsteilnehmerInnen-Aufklärung**

Die PatientInnen wurden von uns über die Einnahme der Cholesterinsenker aufgeklärt. In Einzelgesprächen mit den Studienteilnehmern wurden die Vorteile, aber auch die Nachteile einer *Ezetimib*-, sowie einer *Colesevelam*-Therapie besprochen. Die Patientinnen bekamen von uns eigens erstellte Aufklärungsbögen, die von ihnen und Frau OA de Campo unterzeichnet wurden. Sollten die PatientInnen in den kommenden Wochen weitere Fragen bezüglich der neuen Therapie haben, bestand für sie jederzeit die Möglichkeit, telefonisch und auch persönlich mit uns in Kontakt zu treten. Diese Option wurde von vielen aufgegriffen und dadurch konnten wir die individuelle Betreuung optimieren. Ein Muster des Aufklärungsbogens befindet sich im Anhang.

### 3.5 Untersuchungszeitpunkte

Die ersten Untersuchungen fanden am 9. April 2009 statt. Jede/r PatientIn kam zu mindestens zwei Visiten, welche in sechswöchigem Abstand stattfanden. Die/der letzte PatientIn wurde am 3. November 2009 in unser Programm aufgenommen. Zusätzlich zu den Untersuchungen und den damit verbundenen Laborkontrollen wurde nach Auswertung der Ergebnisse ein persönliches Beratungsgespräch angeboten. Von manchen PatientInnen wurde dies nicht in Anspruch genommen, da die Befundbesprechung auch am Telefon durchgeführt werden konnte. Jeder/r TeilnehmerIn erhielt einen Ausführlichen Arztbrief. Auf Initiative von Prof. Toplak kam es zur Durchführung dieser klinischen Untersuchung, denn die Zahl der PatientInnen mit Statinintoleranz ist stetig wachsend und eine Therapiealternative ist von enormer Wichtigkeit.

### 3.6 Hauptzielparameter

Hauptziel war die Senkung des LDL-C. Wir bestimmten die richtlinienkonformen Therapieziele an Hand des Cholesterinkonsensus 2010 der AAS.

Bei den PatientInnen, die durch angeborene Fettstoffwechselstörungen unbehandelte LDL-C Werte über 200 mg/dl aufwiesen, ist ein Erreichen dieser Therapieziele ohne Statintherapie jedoch praktisch nicht möglich. Durch den relativ hohen Anteil dieser PatientInnen an unserem Kollektiv entschloßen wir uns, den Therapieerfolg individuell zu beurteilen, indem wir die prozentuelle LDL-C Reduktion als Kriterium heranzogen.

Man unterscheidet:

- **„Responder“**: Personen, bei denen eine Senkung des LDL-C um  $\geq 10\%$  erreicht werden konnte. Eine Senkung des LDL-C um  $\geq 10\%$  war die Mindestvoraussetzung um eine Langzeittherapie mit *Colesovelam* in Betracht zu ziehen.  
**„Hyperresponder“**: Jene Gruppe bei denen eine LDL-C Reduktion um  $\geq 20\%$  erreicht werden konnte. Sehr gute Therapieerfolge mit *Colesovelam* waren möglich: In dieser Klinischen Untersuchung betrug die maximale LDL-C Reduktion 47,8%

- **„Non – Responder“:** Personen, die einen Therapieerfolg von  $\leq 10\%$  erzielen konnten. Hier war eine Weiterführung der Therapie nicht sinnvoll: die Einnahme von sechs Tabletten täglich in zeitlichen Abstand zu anderen Medikamenten wäre für PatientInnen doch mit einer Einschränkung der Lebensqualität bei minimalem Therapieerfolg verbunden gewesen.

### **3.7 Untersuchungsmethoden**

Nachdem die StudienTeilnehmerInnen ihr Einverständnis gegeben hatten, fand im Rahmen der Studienteilnahme eine ausführliche, klinische Untersuchung mit Blutdruck- und Gewichtskontrolle statt. Danach wurde mit den PatientInnen über die individuelle Einnahme der Studienmedikation und der weitere Ablauf des Programmes festgelegt. Abschließend wurde eine Blutabnahme durchgeführt, die sowohl das standardisierte klinische Labor umfasste, aber auch eine zusätzliche, genaue Analyse der Lipidwerte durch eine Lipoproteinelektrophorese beinhaltete.

#### **3.7.1 Lipoproteinelektrophorese**

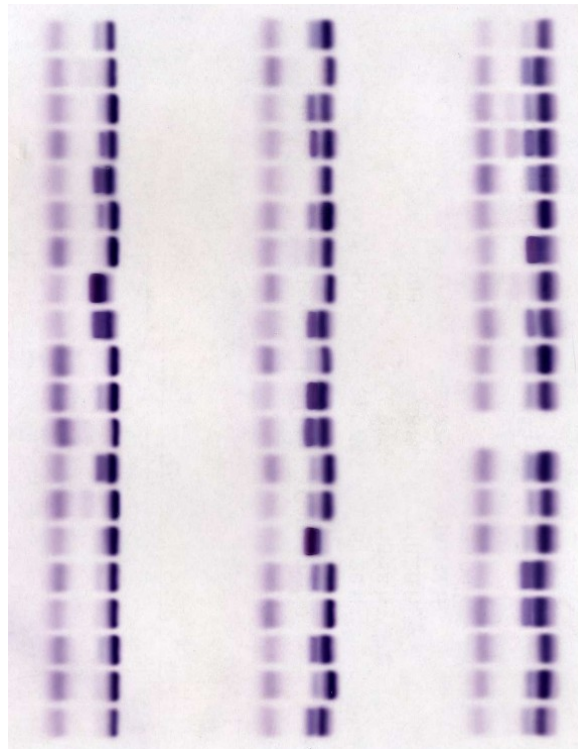
Die Elektrophorese ist eine Technik, bei der Gemische von Stoffen oder Teilchen aufgetrennt werden, weil sie in einem elektrischen Feld verschieden schnell wandern. [32] Dieses Untersuchungsverfahren bietet den Vorteil, dass auch kleine Differenzen in der Wanderungsgeschwindigkeit der Lipoproteine nachgewiesen werden können und dadurch pathologische Veränderungen der Lipidmuster erkannt werden, die bei anderen Methoden verborgen bleiben. [15]

Diese Untersuchungsmethode wird angewandt um eine genaue Auftrennung der Lipoproteine und zusätzlich auch des Lp(a) zu erhalten. Durch diese sehr sensible Untersuchungstechnik bekommt man einen genauen Überblick bezüglich des Lipidprofils der ProbandInnen.

Bei der Elektrophorese werden die Lipoproteine im Serum in einem gepufferten Gel nach ihrer Ladung aufgetrennt. [4] Für die routinemäßige Lipoproteinelektrophorese werden Agarosegels verwendet. Diese zeigen eine gute Auflösung und erlauben eine Quantifizierung der Lipoproteinklassen. Die

Lipoprotein-Banden werden durch eine Inkubation mit einem Cholesterinreagenz sichtbar gemacht und mit dem für die Serumproteinelektrophorese verwendeten Densitometer vermessen.

Die  $\alpha$ -Bande, welche am schnellsten zur Anode wandert, entspricht dem HDL. Gefolgt von der Prä- $\beta$ -Bande, die dem VLDL und der sich am langsamsten fortbewegende Bande entspricht. Die  $\beta$ -Bande kann man mit dem LDL gleichsetzen. Bei einigen Proben kann zwischen den ersten beiden Banden noch eine weitere auftreten, die als Lp(a)-Fraktion quantifiziert werden muss. Die nachfolgende Abbildung zeigt die beschriebenen Banden.



**Abbildung 8\_Bei­spiel für eine Lipoproteinelektrophorese mit mehreren verschiedenen Proben**

Für die Elektrophorese wird frisches Serum verwendet. Dieses darf nicht eingefroren werden und kann bei Lagerung im Kühlschrank (bei 2 - 6°C) bis zu vier Tage aufbewahrt werden. [33] Voraussetzungen für eine sinnvoll auswertbare Elektrophorese sind:

- PatientIn muss nüchtern sein, sonst kommt es zum Auftreten von atypischen Lipoproteinfraktionen (Chylomikronen und IDL).
- Keine Cholestase in der Vorgeschichte. Bei Cholestase ist der Lipoproteinstoffwechsel krankheitsbedingt verändert.
- Bei dem/der PatientIn darf keine Heparintherapie vorliegen, denn dadurch kommt es zu Störungen der Wanderungseigenschaften der Lipoproteinfraktionen. [6]

Zur Auswertung unserer Serumproben wurden Gels der Firma Helena Bio Science mit Firmensitz in Gateshead in Großbritannien verwendet. Durchgeführt wurde sie vom Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik. Im Speziellen wurde das Projekt von Frau Priv.-Doz. Dr. Tatjana Stojakovic betreut, die auch unsere Ansprechpartnerin in schwierigen Fällen war.

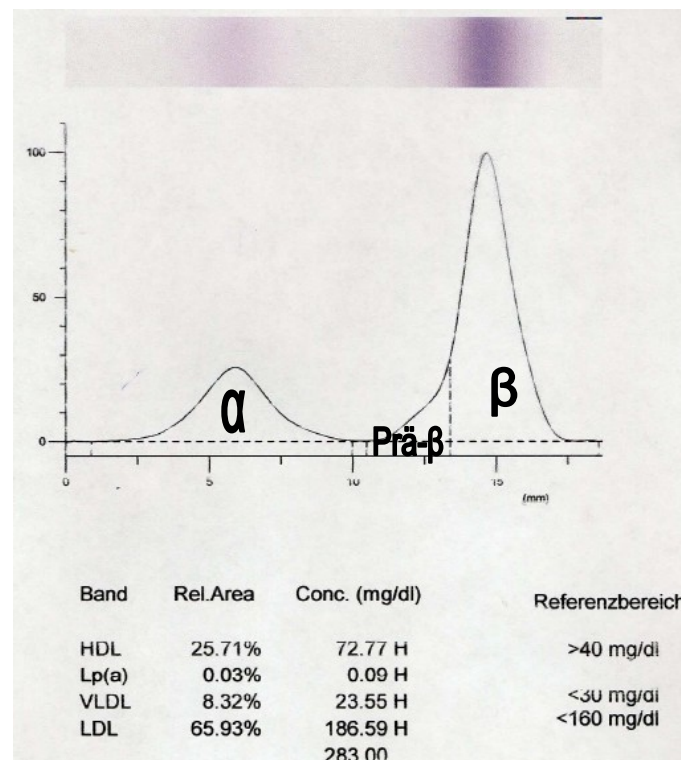


Abbildung 9\_Normalbefund bei Einzelauswertung einer Lipoproteinelektrophorese

Bei dieser Abbildung sieht man eine Einzelauswertung einer Lipoproteinelektrophorese. Es handelt sich hier um einen Normalbefund. Der erste kleine Anstieg symbolisiert die  $\alpha$ -Bande also das HDL. Am Beginn des zweiten Anstiegs ist die Prä- $\beta$ -Bande, die das VLDL präsentiert und der restliche Teil wird als  $\beta$ -Bande (LDL) bezeichnet.

### **3.7.2 Blutuntersuchung**

Bei jeder/jedem PatientIn wurde eine genaue Blutuntersuchung durchgeführt um relevante Begleiterkrankungen ausschließen zu können. Es wurde ein internistisches Labor abgenommen, das aus ETDA-, Li-Heparin-Serum- und Gerinnungsröhrchen besteht. Bestimmt wurden Blutbild, Langzeit-Blutzucker, Gerinnung, Elektrolyte, Nieren- und Leberwerte, C-reaktives Protein und Kreatin-Kinase Die Lipidparameter wurden routinemäßig und mittels Lipoproteinelektrophorese bestimmt.

### **3.7.3 Harnuntersuchung**

Jede/jeder PatientIn wurde aufgefordert im Rahmen des Patientenscreenings einen Mittelstrahlharn abzugeben.

Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, um pathologische Befunde zu erkennen, die zu einem Screeningfailure führen.

## 4 Ergebnisse – Resultate

### 4.1 Gesamtergebnis

#### Monotherapie-Gruppe

	Cholesterin	TG	HDL-C	LDL-C	Non HDL-C
<b>Baseline</b>	283 +/- 63	174 +/- 66	55 +/- 21	172 +/- 64	228 +/- 68
<b>Nach 6 Wochen</b>	247 +/- 47	146 +/- 45	53 +/- 14	145 +/- 22	195 +/- 42
<b>Differenz</b>	-12,40%	-15,90%	-4,40%	-15,30%	-14,40%
<b>P</b>	< 0.05	0.11 ns	0.69 ns	0.18 ns	< 0.05

**Tabelle 5\_Ergebnisse der Monotherapie-Gruppe vor Beobachtungsbeginn und nach sechs Wochen**

In der Monotherapie konnte eine signifikante ( $p < 0.05$ ) Senkung des Cholesterin und des Non-HDL Cholesterins sowie eine 15% Senkung des LDL-Cholesterin (ns) gezeigt werden. Das HDL-Cholesterin blieb weitgehend unbeeinflusst.

#### Add- On Therapie-Gruppe

	Cholesterin	TG	HDL-C	LDL-C	Non HDL-C
<b>Baseline</b>	250 +/- 57	173 +/- 110	45 +/- 8	164 +/- 48	205 +/- 53
<b>Nach 6 Wochen</b>	226 +/- 45	195 +/- 118	44 +/- 12	140 +/- 44	182 +/- 50
<b>Differenz</b>	-9,50%	12,40%	-2,20%	-14,90%	-11,00%
<b>P</b>	< 0.01	0.13 ns	0.84 ns	0.06 ns	0.12 ns

**Tabelle 6\_Ergebnisse der Add-On Therapie-Gruppe vor Beobachtungsbeginn und nach sechs Wochen**

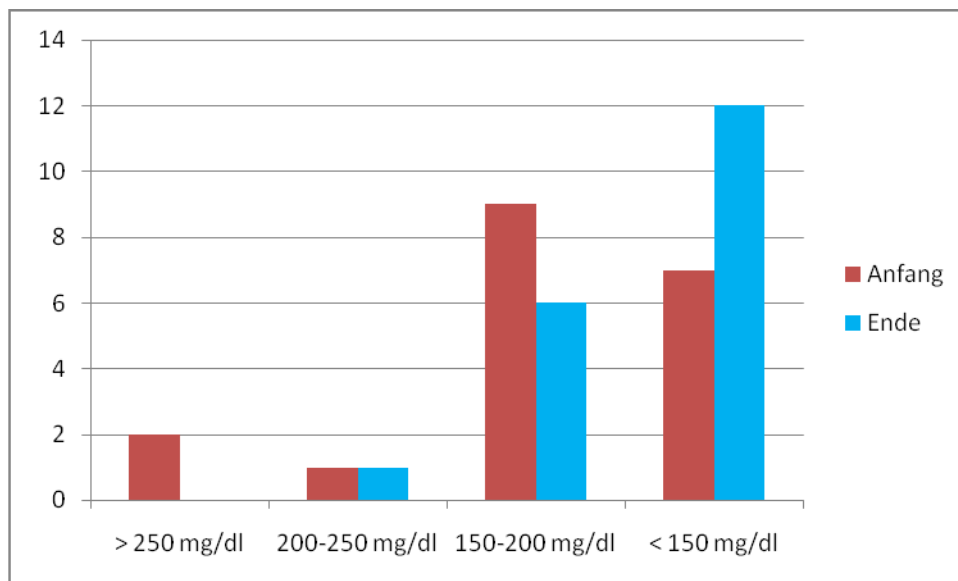
In der Add-On Therapie zeigte sich eine signifikante ( $p < 0.01$ ) Senkung des Cholesterins sowie eine Senkung des LDL-Cholesterins um 14.9% (ns) und eine Reduktion des Non-HDL-Cholesterins um 11% (ns). Auch hier blieb das HDL-Cholesterin weitgehend gleich.

**Gesamtgruppe**

	Cholesterin	TG	HDL-C	LDL-C	Non HDL-C
<b>Baseline</b>	267 +/- 60	174 +/- 86	50 +/- 17	165 +/- 56	217 +/- 60
<b>Nach 6 Wochen</b>	237 +/- 46	169 +/- 87	49 +/- 13	143 +/- 33	189 +/- 44
<b>Differenz</b>	-11,50%	-2,60%	-3,40%	-13,40%	-12,40%
<b>p</b>	< 0.001	0.69 ns	0.65 ns	0.06 ns	< 0.01

**Tabelle 7\_Gesamtergebnis beider Therapiegruppen vor Beobachtungsbeginn und nach sechs Wochen**

Die Gesamtgruppe zeigte eine signifikante Senkung des Cholesterin ( $p < 0.001$ ) und des Non HDL-Cholesterin ( $p < 0.01$ ). Das LDL-Cholesterin wurde um 13,4% (ns) reduziert. In dieser Gruppe blieben die Triglyceride und das HDL-Cholesterin weitgehend unbeeinflusst.

**4.2 Ergebnisse des LDL-Cholesterin**

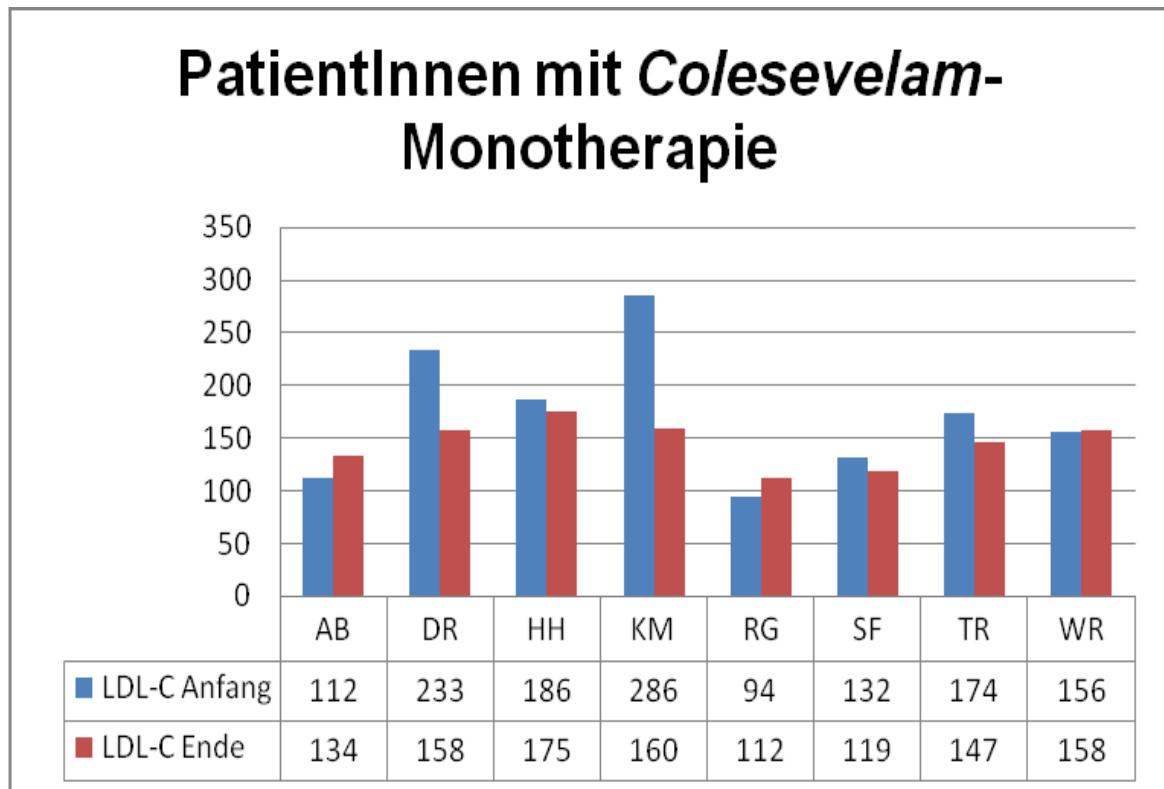
**Abbildung 10\_PatientInnenanzahl abhängig vom LDL-C Wert, gemessen zu Beginn und am Ende der Studie**

Am Beginn der Untersuchung hatten wir zwei PatientInnen mit einem LDL-C Spiegel größer als 250 mg/dl. Bei Beobachtungsende war keiner der PatientInnen mehr in dieser Gruppe, was bedeutet, dass alle Teilnehmer eine Reduktion des LDL-C unter 250 mg/dl erreichten.

Der/die PatientIn, der in der Gruppe mit LDL-C zwischen 200-250 mg/dl war, schaffte die Reduktion von 233 mg/dl auf 158 mg/dl und konnte somit auch in die nachfolgende Gruppe eingestuft werden.

Ein/e PatientIn aus der Gruppe größer als 250 mg/dl schafften es sogar eine Gruppe zu überspringen und konnten das LDL-C auf 160 mg/dl senken, auch der/die PatientIn aus der Gruppe zwischen 200-250 mg/dl erreichte die nachfolgende Gruppe.

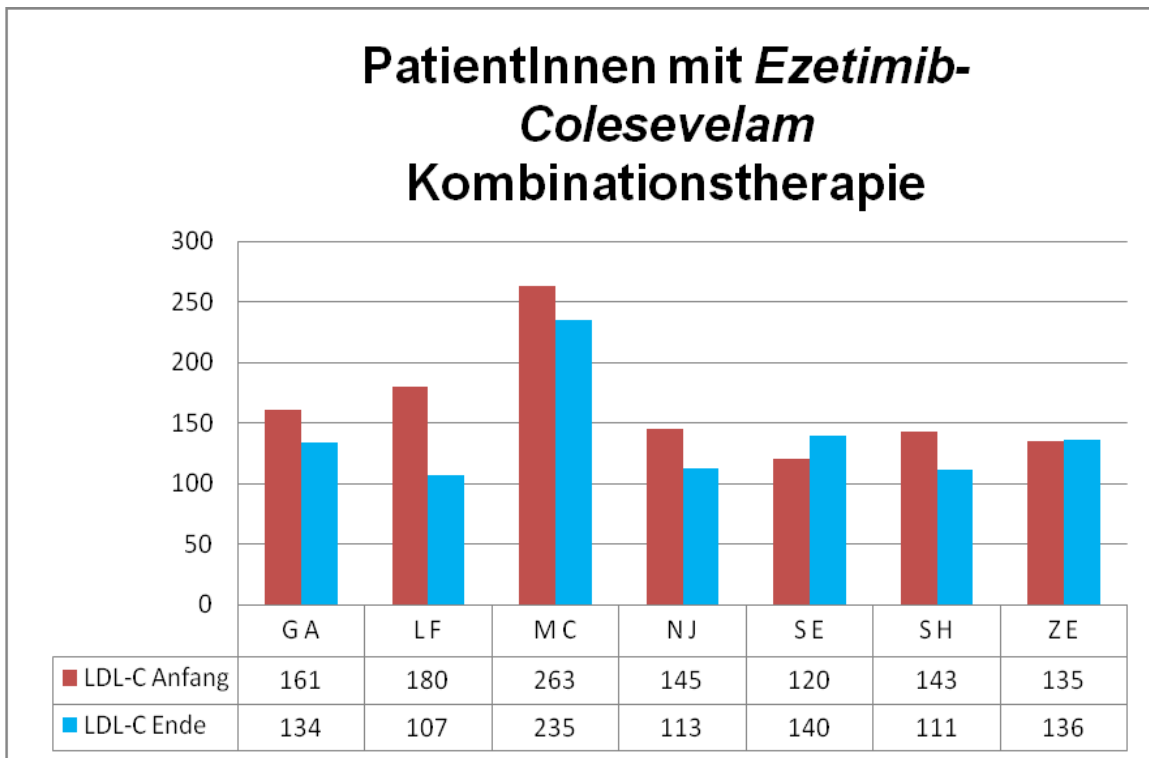
Die Gruppe mit LDL-C kleiner als 150 mg/dl vergrößerte sich. Es kam zu einem Zuwachs von fünf PatientInnen.



**Abbildung 11\_PatientInnen mit *Colesevelam*-Monotherapie**

Abbildung 11 zeigt die Gruppe, die eine *Colesevelam*-Monotherapie erhielt (insgesamt 8 PatientInnen). Bei fünf dieser PatientInnen konnte *Colesevelam* als Langzeittherapie weitergeführt werden. Die PatientInnen bekamen die Therapie vom Chefarzt bewilligt.

Bei drei PatientInnen aus der *Colesevelam*-Monotherapie-Gruppe gab es kein Ansprechen auf die Therapie. Während der Applikationsphase kam es zu einem leichten Anstieg des LDL-C bei zwei PatientInnen und beim dritten Patient/ bei der dritten Patientin stagnierte das LDL-C.



**Abbildung 12\_PatientInnen mit *Ezetimib-Colesevelam* Kombinationstherapie**

Abbildung 12 beschreibt die PatientInnen die eine Kombinationstherapie mit *Ezetimib* plus *Colesevelam* erhielten (insgesamt 7 PatientInnen). Fünf der sieben PatientInnen konnten nach Ende der beobachteten Applikationsphase einen Erfolg verzeichnen. Bei einer Person wurde ein LDL-C Anstieg beobachtet und bei einer weiteren Person wurde eine Stagnation des LDL-C mittels Lipoproteinelektrophorese festgestellt.

Ein/e weitere/r PatientIn war gescreent worden, die/ der unbehandelt war und deshalb mit einer sechswöchigen *Ezetimib*-Monotherapie begann. Trotz des positiven Ansprechens auf die Monotherapie konnte ihr individueller Zielbereich nicht erreicht werden. Deshalb wurde auf eine *Ezetimib-Colesevelam* Kombinationstherapie erweitert, wie im Prüfungsplan vorgesehen. Diese musste jedoch wegen der erheblichen gastrointestinalen Beschwerden, wahrscheinlich verursacht durch *Colesevelam*, nach wenigen Tagen beendet werden.

Zusätzlich nahmen noch zwei PatientInnen teil, bei denen im Rahmen unserer klinischen Untersuchung eine Hyperlipidämie nach Fredrickson Typ III diagnostiziert wurde. Daher war es nicht möglich das LDL-C dieser PatientInnen auszuwerten, da in der Lipoproteinelektrophorese eine Aufteilung zwischen LDL-C und VLDL-C nicht möglich war. Bei beiden PatientInnen kam es zu einer Reduktion der untersuchten Lipidparameters. Bei PatientIn 1 kam es zu einer Senkung des Gesamt-Cholesterins um 39,3% (TC zu Beginn 367 mg/dl, nach Applikationsphase 223 mg/dl) und Patient 2 erzielte eine Reduktion des GC um 18% (TC von 394 mg/dl auf 326 mg/dl). Somit konnten auch für diese PatientInnen die klinische Untersuchung erfolgreich abgeschlossen werden.

### **„Responder“ – „Non Responder“**

Nach einer sechswöchigen Applikationsdauer wurde die zweite Blutabnahme durchgeführt, um die Wirksamkeit der Medikation zu überprüfen. Die Ergebnisse der einzelnen Testpersonen konnten trotz gleicher Applikationsdauer und bei sehr ähnlichem Lebensstil unterschiedlich sein, da das individuelle Ansprechen auf Gallensäurebinder stark variiert.

Aufgrund dessen wurden die teilnehmenden Personen in „Responder“, „Hyperresponder“ und „Non-Responder“ unterteilt.

Unsere PatientInnen sprachen sehr unterschiedlich auf diese neue cholesterinsenkende Therapie an (*Colesevelam* seit Frühjahr 2008 in Österreich erhältlich). Bei einem Großteil der ProbandInnen konnte ein Erfolg nachgewiesen werden (Responder). Diese Gruppe erreichte sowohl eine Senkung des Gesamtcholesterins als auch des LDL-C und kam somit für eine weiterführende Therapie in Frage. Im Rahmen eines ausführlichen Abschlussgespräches wurden die weiteren Therapieoptionen besprochen und in Übereinstimmung mit der/dem PatientIn ein Therapieplan festgelegt. Bei einer Entscheidung für eine Therapie mit *Colesevelam* wurde für jede/jeden PatientIn ein Arztbrief, der zur Vorlage beim Chefarzt diente, verfasst. Einem Großteil unserer TeilnehmerInnen wurde die Weiterführung der Therapie chefärztlich bewilligt.

Das Maximum der LDL-C Senkung in unserer Untersuchung betrug 47,8%. Der Ausgangswert vom LDL-C 197 mg/dl konnte auf einen Endwert von 103 mg/dl reduziert werden. Die Bestimmung der Lipidparameter erfolgte mittels Lipoproteinelektrophorese. Bei dieser/diesem PatientIn kam es auch zu einer Senkung des Gesamtcholesterins um 30,1% (anfangs 306 mg/dl, abschließend 214 mg/dl) sowie zu einem beachtlichen Anstieg des HDL-C (31,3%: HDL-C stieg von 46 mg/dl auf 68 mg/dl). Dieser Therapieerfolg wurde durch eine *Colesevelam*-Monotherapie erzielt. Da dieser Therapieerfolg das nach vorangegangenen Literaturstudium erwartete Ausmaß überschritt (in der Literatur wurde eine LDL-C Senkung um 15- bis 19% [28] und eine Verminderung des Gesamtcholesterins um 7- bis 10% [1] beschrieben), wurde die/der PatientIn nochmals genau bezüglich Lebensstiländerung befragt. Die/der PatientIn gab an, keine ihrer Gewohnheiten, sowohl das Essen als auch die Bewegung betreffend, geändert zu haben.

Insgesamt konnte bei elf Personen eine weiterführende Therapie mit *Colesevelam* als Monotherapie oder eine *Colesevelam-Ezetrol* Kombinationstherapie empfohlen werden. Allen TeilnehmerInnen boten wir die Weiterbetreuung in der Lipidambulanz an.

Bei den PatientInnen, die keinen Therapieerfolg verzeichnen konnten, wurde die *Colesevelam*-Therapie abgesetzt und in Übereinstimmung mit den PatientInnen die weitere Behandlung vereinbart.

## 5 Diskussion

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass man durch eine individuell angepasste, lipidsenkende Therapie die Progression der Atherosklerose verzögern kann. Durch Hochdosis-Statintherapie konnte in Studien sogar eine Regression der atherosklerotischen Veränderungen erreicht werden. [34] Erhöhte Cholesterinspiegel sind, neben der arteriellen Hypertonie, der größte Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose. [35] Durch die Senkung der Blutfette kann eine Abnahme der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität erreicht werden: eine Metaanalyse von vier klinischen Studien mit Fluvastatin (LiSA, FLARE, LCAS, LIPS) zeigte eine Reduktion der Gesamtmortalität um 35% und eine Reduktion des kardialen Todes um 47%. [36] Die 4S-Studie zeigt ebenfalls eine deutliche Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. [37] Die TRIPLE-Studie (Phase 4) zeigte, dass bei PatientInnen mit Familiärer Hypercholesterinämie eine Add-On-Therapie von *Colesevelam* zu Statin und *Ezetimib* eine zusätzliche, signifikante Senkung ( $p < 0.01$ ) des LDL-C bewirkt. [38]

Dass erhöhte Cholesterinwerte extrem vorzeitig zu kardiovaskulären Erkrankungen führen, sieht man besonders bei PatientInnen mit Familiärer Hypercholesterinämie. PatientInnen mit homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie erleiden erste Herzinfarkte schon Mitte 30. [39] Bei etwa 50% der heterozygoten FH-PatientInnen manifestiert sich eine KHK vor dem 40. Lebensjahr. [27] Die Atherosklerose beginnt bereits im Kindesalter. Deshalb ist effektive Lipidsenkung bei PatientInnen mit Familiärer Hypercholesterinämie von enormer Bedeutung um die Progression der Atherosklerose zu verzögern. Aber auch bei PatientInnen mit stark erhöhten Lipidwerten ohne Familiäre Hypercholesterinämie zeigte sich die protektive Wirkung der lipidsenkenden Therapie in der Primär- (WOSCOPS Studie) und Sekundärprophylaxe (4S Studie und viele weitere Studien).

Für die Statintherapie wurde nachgewiesen, dass es durch Plaquestabilisierung und durch Verbesserung der Endothelfunktion zu einer Reduktion des Risikos einer Plaqueruptur kommt. [34] Der positive Effekt der Statintherapie konnte in

Studien mit invasiven Techniken nachgewiesen werden: mit dem intrakoronaren Ultraschall wurden Veränderungen der Intima-Media-Dicke nachgewiesen und Plaques direkt vermessen. In der ASTEROID-Studie konnte eine Regression des Koronaratheroms durch Statintherapie belegt werden. [40]

Epidemiologische Daten zeigten, dass sich eine Atherosklerose umso schneller entwickelt, je mehr LDL-C im Blut vorhanden ist. [39]

Es gibt jedoch PatientInnen, die Statine selbst in sehr niedrigen Dosierungen nicht vertragen. Für diese Patientengruppe muss nach alternativen Therapiemöglichkeiten gesucht werden. In Österreich gibt derzeit zwei Medikamente aus anderen Substanzklassen: der Cholesterinresorptionshemmer *Ezetimib* (Handelsname: Ezetrol®) und der neue Gallensäurenbinder *Colesevelam* (Handelsname: Cholestagel®). Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen, die sich mit der Kombination beider Alternativpräparate befassen. Unser Ziel war es herauszufinden, ob *Colesevelam* eine additive Wirkung zu *Ezetimib* hat und bei PatientInnen, die zusätzlich zur Statinintoleranz auch eine Ezetimibunverträglichkeit haben, wurde überprüft, welches Ausmaß der Lipidsenkung erreicht werden kann und in wie weit Therapieziele mit *Colesevelam* in der Monotherapie erreicht werden können.

Sowohl in der Monotherapie als auch in der Add-On Therapie zeigte sich eine deutliche Reduktion der Ausgangswerte für Gesamtcholesterin, LDL-C und Non HDL-C. Die durch den Cholesterinkonsensus 2010 vorgegebenen Zielwerte konnten, jedoch weder mit der Kombinationstherapie bestehend aus *Ezetimib* plus *Colesevelam* noch mit der *Colesevelam*-Monotherapie erreicht werden. In der Monotherapie-Gruppe erreichten vier der sieben PatientInnen eine Reduktion des LDL-C von mehr als 10%. Von diesen Personen verzeichneten zwei sogar eine Senkung um mehr als 30%. In der Kombinationstherapie-Gruppe konnten fünf der acht Personen ihr LDL-C gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 10% senken. Zwei davon erzielten eine Verringerung von über 20% und ein/e PatientIn erreichte eine Reduktion um über 40%.

Da es sich bei den von uns betreuten PatientInnen um eine Gruppe handelt, deren therapeutische Optionen durch die Statinunverträglichkeit sehr eingeschränkt sind, ist es eine positive Entwicklung, dass nun mit *Colesevelam* eine neue cholesterinsenkende Therapie additiv zu *Ezetimib*, oder auch als Monotherapie zu Verfügung steht. Für jede/jeden einzelne/einzelnen PatientIn, die/der ein positives Ergebnis erzielen konnte, ist dies eine Möglichkeit das vaskuläre Risikoprofil zu verbessern. Die spezifische Wirksamkeit der Medikamente ist daher für jede/n PatientIn zu prüfen und eine Dauertherapie ist nur dann durchzuführen, wenn ein relevanter Erfolg (Verbesserung gegenüber der Ausgangswerte > 10%) gegeben ist.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Gensthaler BM, Siebenand S. Neu auf dem Markt: Abarelix, Colesevelam und Raltegravir. Therapeutische Zeitung online.; 2008; Available from: [www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5331&no\\_cache=1&sword\\_list\[0\]=colesevelam](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5331&no_cache=1&sword_list[0]=colesevelam) (Abgerufen am: 20.03.2010)
- [2] Fachinformation Austria Kodex. Cholestagel® 625 mg-Filmtabletten. Kages Intranet. 2008 (Abgerufen am: 22. 03. 2010)
- [3] Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Biochemie des Menschen. Augsburg/Erlangen/München/Regensburg. Thieme 2005: 145:155
- [4] Döner K. Klinische Chemie und Hämatologie. Stuttgart/New York. Thieme 2006:151-168
- [5] Mihiu M. Cholesterin. ; 2009; Available from: [www.zytologie-online.net/cholesterin.php](http://www.zytologie-online.net/cholesterin.php) (Abgerufen am 19.03.2010)
- [6] Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. Stuttgart/New York. Thieme. 2006: 197-199
- [7] Lang I, Patsch J, Eller P. Pathophysiologie der Atherosklerose. Der Lipidspezialist. 2008:5
- [8] Ledochowski M. Klinische Ernährungsmedizin. Kardiologie. Wien, New York: Springer; 2010: 104
- [9] Cholesterinkonsensus der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft-Austrian Atherosclerosis Society (AAS) 2010;
- [10] Patsch JR. Cholesterinkonsensus 2006 der österreichischen Atherogeseellschaft (AAS). Journal für vaskuläre Medizin. 2007:20
- [11] Toplak H. Was versteht man unter dem Cholesterinspiegel?. ; 2002; Available from: [www.lavarzt.com](http://www.lavarzt.com) (Abgerufen am 20.03.2010)
- [12] Toplak H. Neue Möglichkeiten der LDL-Senkung bei komplizierten Hypercholesterinämien – Colesevelam – Cholestagel®. 2008
- [13] Herold G. Innere Medizin. Köln; 2009
- [14] Derfler K, Paulweber B. Risikofaktor Lipoproteine. Der Lipidspezialist. 2008:12-14
- [15] Schwandt P, Parhofer KG. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Stuttgart, New York. Schattauer: 2007: 6-7

- [16] Torzewski M. Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson (phänotypisch). Institut für Klinische Chemie und Hämatologie (IKCH) St. Gallen. Available from: [http://www.ikch.ch/labormedizin/hyperli\\_fredrickson.htm](http://www.ikch.ch/labormedizin/hyperli_fredrickson.htm) (Abgerufen am: 31. 03. 2010)
- [17] Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2003:248-249
- [18] Klinke R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2003: 425-429
- [19] Schmidt RF. Physiologie kompakt. Berlin [u.a.]: Springer; 2001: 313
- [20] Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr.. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. 1999.
- [21] Fachinformation Austria Kodex. Ezetrol-Tabletten. Kages Intranet. 2008 (Abgerufen am: 22.03.2010)
- [22] Hechler M. Cholesterinsenker (Galle Säurebinder). Gallensäurebinder mit verbesserter Verträglichkeit. Osnabrück; 2009; Available from: [www.praxis-hechler.eu](http://www.praxis-hechler.eu) (Abgerufen am 28. 12. 2009)
- [23] Weizel A. Cholestagel®. colesevelam HCl. Mannheim; 2008
- [24] Cholestagel® Colesevelam HCl Monograph. 2008: 17.
- [25] Klement A. Aggressive Lipidsenkung und Cholestagel®. 2008.
- [26] Genzyme. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Naarden. 2004
- [27] Toplak H. Alternative Therapieformen der Hypercholesterinämie: Colesevelam. Journal für vaskuläre Medizin. 2008: 22.
- [28] Corsini A, Windler E, Farnier M. Colesevelam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequestrant for lowering LDL-cholesterol. 2009.
- [29] Weiland F. Hypercholesterinämie, familiäre: Verlauf. Köln; 2009; Available from: <http://www.onmeda.de/krankheiten/hypercholesterinaemie-verlauf-1351-8.html> (aufgerufen am 27. 04. 2010)
- [30] MEDIS. Arzneimittelindex der Kages. Kages Intranet (Abgerufen am 22. 03. 2010)
- [31] Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Erstattungskodex. Wien; 2010; Available from: [http://vertragspartner.oegkk.at/portal27/portal/vpooegkkportal/channel-content/cmsWindow?p\\_tabid=68p\\_menuid=67573&action=2](http://vertragspartner.oegkk.at/portal27/portal/vpooegkkportal/channel-content/cmsWindow?p_tabid=68p_menuid=67573&action=2) (Abgerufen am 01. 04. 2010)

- [32] Milosavljevic D, Hübl W. Elektrophorese – eine Einführung. ; 2004; Available from: [http://www.med4you.at/laborbefunde/techniken/elektrophorese/lbef\\_elektrophorese.htm](http://www.med4you.at/laborbefunde/techniken/elektrophorese/lbef_elektrophorese.htm) (Abgerufen am 20. 03. 2010)
- [33] Helena Betriebsanleitung. Gateshead. 2008.
- [34] Nordmann A, Martina B, Keller U, Battegay E. Lipidsenkung: neue pathophysiologische Aspekte und klinische Implikationen. Schweizer Med Wochenschrift; 1998. Available from: <http://www.smw.ch/docs/archive/1998/128-17-041-98.html> (Abgerufen am 03.05.2010)
- [35] Toplak H. Erhöhter Cholesterinspiegel (Familiäre Hypercholesterinämie). 2004. Available from: [www.netdokter.at/krankheiten/fakta/familiare\\_hypercholesterinamie.htm](http://www.netdokter.at/krankheiten/fakta/familiare_hypercholesterinamie.htm) (Abgerufen am 03.05.2010)
- [36] Föger B. Lescol® senkt die Gesamtmortalität bei KHK. Journal für Kardiologie; 2004.
- [37] Pedersen TR, Wilhelmsen L. Follow-Up Study of Patients Randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of Cholesterol Lowering. 2000
- [38] Huijgen et al. Clinical Therapeutics. 2010
- [39] Brown MS, Goldstein JL. Atherosklerose und Cholesterin: die Rolle der LDL-Rezeptoren. 1985.
- [40] Nissen SE et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis (The ASTEROID Trail). 2006

## **7 Anhang**

### **7.1 Projektplan**

Hochladen des Konzeptformulars (10. 11. 2008)

Einreichen bei der Ethikkommission (01. 12. 2008)

Ethikszitzung im Jänner 2009

Patientenscreening (11/2008 – 11/2009)

Beginn der Kontaktaufnahme mit den PatientInnen am 03. 04. 2009

Beginn der Klinischen Untersuchung am 09. 04. 2009

Abschluss der/des ersten Patientin/Patienten am 19. 05. 2009

Aufnahme der/des letzten Patientin/Patienten am 03. 11. 2009

Abschluss der/des letzten Patientin/Patienten am 16. 12. 2009

Auswerten der Studiendaten

Schreiben der Diplomarbeit ab 10/2009

Abgabe der fertiggestellten Diplomarbeit am 11. Oktober 2010

## 7.2 Ergebnisse der Lipoproteinelektrophorese

PatientInnen	Baseline				Woche 6			
	TC	HDL	LDL	TG	TC	HDL	LDL	TG
1	211	51	112	194	205	41	134	128
2	346	38	233	133	292	50	158	139
3	306	53	197	588	214	68	103	192
4	281	39	161	336	255	37	134	401
5	297	46	186	181	263	59	175	132
6	367	30		633	223	56		242
7	385	52	286	189	329	61	160	191
8	394	29		745	326	20		824
9	246	44	180	95	194	69	107	123
10	279	49	189	126	228	39	148	130
11	347	54	263	101	309	39	235	156
12	268	46	145	329	235	45	113	321
13	200	61	94	164	196	53	112	106
14	257	36	132	309	201	26	119	236
15	171	30	120	123	206	33	140	149
16	221	51	143	136	176	40	111	105
17	276	52	174	144	239	62	147	107
18	288	104	156	78	254	69	158	131
19	213	50	135	91	206	44	136	107

Diese Tabelle gibt einen Gesamtüberblick über die gesammelten Lipidparameter der 19 PatientInnen, die an der klinischen Untersuchung teilnahmen.

Im ersten Block (TC, HDL, LDL, TG) sind die Lipidparameter vor Therapiebeginn dokumentiert.

Im zweiten Block (TC 2, HDL 2, LDL 2, TG 2) befinden sich die Parameter nach einer sechswöchigen Applikationsdauer.



## 7.3 Muster Studieneinladung

<p><b>Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak        Adipositasambulanz/ Klinisches Präventionszentrum        Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz        Tel: +43-316-385-80236, Fax: - 3812</p> </div>	 		
Stmk. Krankenanstaltenges. m.b.H.	Medizinische Universität Graz		
<p style="text-align: center;">Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!</p>  <p style="text-align: center;">Frau/ Herr ....</p>  <p style="text-align: center;">wurde eingeladen an einer klinischen Untersuchung teilzunehmen.</p>  <p style="text-align: center;">Der Zweck dieser klinischen Studie ist es, bei Patienten mit Statinunverträglichkeit andere Mögliche Behandlungen einzuleiten, hier: Colesevelam (im Handel unter dem Markennamen Cholestagel® zugelassen) und festzuhalten wie viele Patienten damit tatsächlich jene Werte erreichen, die als günstige Werte für Stoffwechsel- und Gefäßpatienten empfohlen werden.</p>  <p style="text-align: center;">Mit freundlichen Grüßen</p>  <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: bottom;">Stefanie Maierhofer</td> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: bottom;">OA Dr. Antonella de Campo</td> </tr> </table>  <p style="text-align: center;">ao Univ.Prof. Dr. Hermann Toplak</p>		Stefanie Maierhofer	OA Dr. Antonella de Campo
Stefanie Maierhofer	OA Dr. Antonella de Campo		
<p>LKH - Univ. Klinikum Graz          Auenbruggerplatz 1          A- 8036 Graz          Telefon:+43(316)385-0          E-Mail:direktion@klinikum-graz.at</p>	<p>Firmensitz: 8010 Graz, Stiftingtalstraße 4-6          FN:49003 p, Landesgericht für ZRS Graz          Gesellschaft m. b. H.  <a href="http://www.kages.at">http://www.kages.at</a>  <a href="http://www.klinikum-graz.at">http://www.klinikum-graz.at</a></p>	<p>Landeshypothekenbank Steiermark AG          BLZ 56000, Konto 20241042007          IBAN AT845600020241042007          BIC HYSTAT2G          UID: ATU28619206, DVR:0468533</p>	
Druck: DATAFORM © A-2203 Großelebersdorf		IS00127	

## 7.4 Schriftliche Patientenrekrutierung

**Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz**

**Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak**  
 Adipositasambulanz/ Klinisches Präventionszentrum  
 Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz  
 Tel: +43-316-385-80246, Fax: - 3812

Stmk. Krankenanstaltenges. m.b.H.
Medizinische Universität Graz

*Sehr geehrte(r) Herr / Frau ...*

Da Sie an unserer Ambulanz in Betreuung waren und bei Ihnen eine Statinunverträglichkeit bekannt ist, möchten wir sie informieren, dass es seit kurzem möglich ist Patienten wie Ihnen ein neues Medikament (Handelsname: Cholestagel®) anzubieten.

Es handelt sich dabei um ein Arzneimittel, das Gallensäuren bindet und über den Darm ausgeschieden wird. Der Vorteil ist, dass es nicht in den Blutkreislauf aufgenommen wird und deshalb keine systemischen Nebenwirkungen auftreten.

Zurzeit betreuen wir ein Programm, in dem unseren Patienten mit Statinunverträglichkeit über einen Zeitraum von 6 Wochen Cholestagel® verabreicht wird. Dabei werden zu Beginn und nach 6 wöchiger Einnahme die Lipidwerte kontrolliert. Bei erfolgreicher Blutfettsenkung wird eine Weiterführung der eingeleiteten Therapie empfohlen.

Wir möchten Sie einladen an diesem Programm teilzunehmen.

Da es nicht möglich war, Sie telefonisch zu erreichen, bitten wir Sie Kontakt zu uns aufzunehmen unter 0316-385-6824.

Mit freundlichen Grüßen

Stefanie Maierhofer

OA Dr. Antonella de Campo

Ao. Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak

---

LKH - Univ. Klinikum Graz  
 Auenbruggerplatz 1  
 A- 8036 Graz  
 Telefon: +43(316)385-0  
 E-Mail: [direktion@klinikum-graz.at](mailto:direktion@klinikum-graz.at)

Firmensitz: 8010 Graz, Stiftingtalstraße 4-6  
 FN:49003 p, Landesgericht für ZRS Graz  
 Gesellschaft m. b. H.  
<http://www.kages.at>  
<http://www.klinikum-graz.at>

Landeshypothekenbank Steiermark AG  
 BLZ 56000, Konto 20241042007  
 IBAN AT845600020241042007  
 BIC HYSTAT2G  
 UID: ATU28619206, DVR:0468533

Druck: DATAFORM © A-2203 Großbetsdorf I500127

## 7.5 Muster Einverständniserklärung

EzetimibColesevelam01-2008

Version 1.0 vom 1.12.2008

### Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

#### Die Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch Ezetimib und Colesevelam bei Patienten mit Statin-Intoleranz (Unverträglichkeit von Blutfettsenkern der Gruppe der Statine)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

**Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.**

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, daß Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

#### 1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Der Zweck dieser klinischen Studie ist es, bei Patienten mit Unverträglichkeit häufiger Blutfettsenker (sogenannte Statine) andere mögliche Behandlungen einzuleiten und festzuhalten wie viele Patienten damit tatsächlich jene Werte erreichen, die als günstige Werte für Stoffwechsel- und Gefäßpatienten empfohlen werden.

**2. Wie läuft die klinische Studie ab?**

Diese klinische Studie wird nur an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr 30 Personen daran teilnehmen. Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird voraussichtlich 12 Wochen dauern. Sollten Sie danach noch nicht alle Ziele der Blutfettbehandlung erreicht haben, kann ihnen eine weitere Behandlung angeboten werden, wodurch sich die Studie um 6-8 Wochen verlängern kann.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Studie werden im Abstand von 6-12 Wochen (je nach Vorbehandlung) die folgenden Untersuchungen durchgeführt: Klinische Untersuchung, Blutabnahme von jeweils 30 ml Blut alle 6 Wochen. Sie werden gebeten, hierzu jeweils in die Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin zu kommen. Insgesamt sind 2-3 Besuche (je nach Vorbehandlung) notwendig. Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Studie. Die Behandlung entspricht unserem normalen Vorgehen, der Unterschied zu sonstigen Ambulanzbehandlungen besteht darin, dass die Ergebnisse zusammengefasst und ausgewertet werden.

**3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?**

Es ist möglich, daß Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen, zumindest streben wir aber eine Verbesserung Ihrer Blutfettwerte an.

**4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?**

Es können die im Rahmen dieser klinischen Studie durchgeführten Maßnahmen zu Beschwerden führen. Blutabnahmen können schmerzhaft sein und zu leichten Blutergüssen führen.

**5. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?**

*Wir bitten Sie alle Arzneimittel, die Sie einnehmen zu nennen und während der Untersuchung unverändert einzunehmen sowie das Gewicht gleich zu halten.*

**6. Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?**

*Sie werden gebeten Ihr Verhalten während der Untersuchung nicht zu ändern.*

**7. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?**

Sollten im Verlauf der klinischen Studie irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

**8. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet ?**

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden ohne daß Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, daß Ihr Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht entsprechen;
- b) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, daß eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist;

**9. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet ?**

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

**10. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erhalten Sie keine Vergütung.

**11. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak

Ständig erreichbar unter: 0316-385-80246, in Notfällen 0664-1045558

Name der Kontaktperson: OA Dr. Antonella deCampo.

Ständig erreichbar unter: 0316-385-6824

Name der Kontaktperson: Stefanie Maierhofer

Ständig erreichbar unter: 0664-1011023

**12. Sollten andere behandelnde Ärzte von der Teilnahme an der klinischen Studie informiert werden?**

*Bitte informieren Sie alle Ärzte mit denen Sie Kontakt haben sollten von der Studie. Sollten Sie neue Medikamente empfohlen bekommen, wenden Sie sich vor der ersten Einnahme bitte an uns.*

**13. Einwilligungserklärung**

Name des Patienten in Druckbuchstaben: .....

Geb.Datum: ..... Code: .....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie EzetimibColesevelam01-2008 teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau (*Dr.med.*) ..... ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 5 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne daß mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, daß meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte des Auftraggebers und der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

***(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Prüfarztes.)***

## 8 Lebenslauf

**Name:** Stefanie Maierhofer

**Geburtstag:** 24. 08. 1985

**Geburtsort:** Graz

**Familienstand:** ledig

**Staatsbürgerschaft:** Österreich

**Religion:** römisch-katholisch



### Schulische Ausbildung

- Matura, 16.06.2003: *schriftlich*: Deutsch, Französisch, Englisch, Mathematik  
*mündlich*: Englisch, Geschichte, Psychologie und Philosophie
- 1995-2003: Bundesgymnasium Weiz
- 1991-1995: Volksschule Passail

### Studium der Humanmedizin

- an der Medizinischen Universität Graz seit 10/2003
- *Zusatzausbildung*: in Ausbildung zum diplomierten Akupunkturarzt (Diplomprüfung: 18. 06. 2010)
- *Auslandstipendium der Julius-Raab Stiftung* für Praktikum in Shanghai
- *Auslandsstipendium von Eurasia-Pacific Uninet* für Praktikum in Shanghai

### Famulaturen

02.08. – 27.08.2010	Krankenhaus der Fudan Medical University, Shanghai
10.05. – 31.07.2010	Chirurgie/Innere Medizin Asklepios Stadtklinik, Bad Tölz
29.03. – 16.04.2010	Neurologie BHB Eggenberg
08.02. – 27.02.2010	Dr. Georg Kurtz, Allgemeinmediziner, Gleisdorf
01.09. – 26.09.2008	Chirurgie BHB Marschallgasse
10.09. – 21.09.2007	Kinderheilkunde LKH Leoben
09.07. – 03.08.2007	Innere Medizin LKH Hartberg
03.07. – 28.07.2006	Innere Medizin LKH Hartberg
13.02. – 24.03.2006	Gynäkologie und Geburtshilfe LKH Leoben
04.07. – 29.07.2005	Chirurgische Abteilung LKH Hartberg

### Besondere Kenntnisse:

- Sprachen: Englisch, gut in Wort und Schrift  
Französisch, in Wort und Schrift  
Latein, Schulkenntnisse  
Chinesisch, Grundkenntnisse