

Diplomarbeit

**Fettstoffwechselstörungen und deren
therapeutische Ansätze**

eingereicht von

Viktoria KOCH

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Ass. Mag. rer. nat. Julia Kargl, PhD

Villach, am 12.06.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende 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.

Villach, am 12.06.2019

Viktoria Koch eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Eckhard Beubler ganz herzlich für die Betreuung und die Möglichkeit bedanken, diese Arbeit verfassen zu dürfen.

Ich möchte mich auch bei Univ.-Ass. Mag. rer. nat. Julia Kargl, PhD für die Zweitbegutachtung bedanken.

Ich möchte mich auch besonders bei meiner Familie für die jahrelange Unterstützung während meines Studiums bedanken. Insbesondere möchte ich mich bei meiner Mutter Hildegard und meiner Schwester Petra für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinem Freund Marko bedanken, der mir durch unzählige Überstunden in der Arbeit seine Wohnung überlassen und mir dadurch ungestörte Stunden zum Verfassen dieser Diplomarbeit geschenkt hat.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Laut Statistik Austria lag im Jahr 2017 die Zahl jener Personen, die an den Folgen einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems verstorben sind, bei 40 %. Darauf folgt als Todesursache die Krebserkrankung mit einem Anteil von 25 %. Damit sind Herzkreislauferkrankungen mit Abstand die Todesursache Nummer eins in Österreich. Es ist allgemein bekannt, dass Lipidstoffwechselstörungen maßgeblich an der Entstehung von Arteriosklerose und in weiterer Folge an der Entstehung von Herzkreislauferkrankungen beteiligt sind. Erhöhte Blutfettwerte sind jedoch nicht nur ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Arteriosklerose bzw. Herzkreislauferkrankungen, sondern auch oft für die Auslösung eines Schlaganfalls ursächlich verantwortlich. In der „westlichen Welt“ sind geschätzte 50 % der Menschen, die älter als 40 Jahre sind, von einer Form von Lipidstoffwechselstörungen betroffen.

Methoden:

Diese Diplomarbeit basiert auf einer umfassenden, systematischen Literaturrecherche. Ziel war es, relevante Literatur in Lehrbüchern und Fachzeitschriften zu finden. Medizinische Fachzeitschriften wurden vor allem mit Hilfe von wissenschaftlichen Internetdatenbanken, wie PubMed und Google Scholar gesucht.

Diskussion:

Die Therapie von Fettstoffwechselstörungen beruht auf einem Stufenschema. An erster Stelle stehen eine Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität zur Senkung der Blutfettwerte. Erst wenn die Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität zu keinem ausreichend wirksamen Ergebnis führen, kommt zusätzlich eine pharmakologische Therapie zum Einsatz.

Neben Pharmaka sind auch Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt erhältlich, die blutfettsenkende Eigenschaften aufweisen sollen. Deren Wirksamkeit konnte in diversen Studien jedoch nur teilweise oder nicht mit Sicherheit bewiesen werden. Bei der pharmakologischen Therapie sind die wichtigsten und am häufigsten eingesetzten Vertreter die Statine. Daneben kommen Fibrate, PCSK-9-Inhibitoren, Ezetimib und Anionenaustauscharze für die Therapie von Fettstoffwechselstörungen zum Einsatz.

Weiters befinden sich mehrere Therapeutika mit den unterschiedlichsten Ansatzpunkten für Fettstoffwechselstörungen in Entwicklung.

Abstract

Background:

According to Statistics Austria, in 2017, 40 % of people who died in Austria died of some form of cardiovascular disease, followed by cancer by approximately 25 %. Thus, cardiovascular diseases are by far the number one cause of death in Austria. It is well known that lipid metabolism disorders are significantly involved in the development of atherosclerosis and subsequently the development of cardiovascular diseases.

However, elevated blood lipid levels are not only a major risk factor for the development of atherosclerosis or cardiovascular disease, but also often responsible for the triggering of a stroke. It is estimated that in the "Western World" about 50 % of people older than 40 years suffer from some form of lipid metabolism disorders.

Methods:

This diploma thesis is based on a comprehensive, systematic literature research. The aim was to find relevant literature from textbooks and journals. Medical Journals were mainly found using scientific internet databases such as PubMed and Google Scholar.

Discussion:

The therapy of lipid metabolism disorders is based on a step pattern. Thus, first of all, a change in diet and physical activity are used to lower blood lipid levels. Only when a change in diet and physical activity does not lead to a sufficiently effective result, a pharmacological therapy is additionally added.

In addition to pharmaceuticals, dietary supplements are also available on the market, which are thought have blood lipid lowering properties. However, their effectiveness could only partially or not be proven with certainty in various studies. In pharmacological therapy, the most important and most commonly used agents are statins. In addition, fibrates, PCSK-9 inhibitors, ezetimibe and anion exchange resins are used for the treatment of lipid metabolism disorders.

Furthermore, there are several therapeutics in development that target different molecular mechanisms in lipid metabolism disorders.

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	<i>I</i>
<i>Danksagungen</i>	<i>II</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>III</i>
<i>Abstract</i>	<i>IV</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	<i>VII</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>IX</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>X</i>
1 Einleitung – Der Fettstoffwechsel	1
1.1 Aufnahme, Transport und Verteilung	1
1.2 Transportproteine im Detail	2
2 Fettstoffwechselstörungen	4
2.1 Entstehung der Arteriosklerose	4
2.2 Einteilung der Fettstoffwechselstörungen	4
2.2.1 Vereinfachte Einteilung der Fettstoffwechselstörungen.....	5
2.2.2 Primäre Fettstoffwechselstörungen	5
2.2.3 Sekundäre Fettstoffwechselstörungen.....	10
3 Therapeutische Ansätze	16
3.1 Risikoabschätzung und Therapieplanung.....	17
3.2 Lebensstilmodifikation	19
3.2.1 Ernährung.....	19
3.2.2 Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität.....	20
3.3 Nahrungsergänzungsmittel	20
3.3.1 Omega-3-Fettsäuren	20
3.3.2 Phytostanole und -sterole	21
3.3.3 Rotschimmelreis (Monacoline).....	21
3.3.4 Ballaststoffe	22
3.3.5 Sojaprotein	22
3.3.6 Mandeln	22

3.3.7	Leinsamen.....	23
3.3.8	Knoblauch.....	23
3.3.9	Policosanol.....	23
3.4	Medikamentöse Therapie	24
3.4.1	Statine	25
3.4.2	Fibrate	29
3.4.3	PCSK9-Inhibitoren.....	32
3.4.4	Ezetimib.....	36
3.4.5	Anionenaustauscharze	39
3.4.6	Nikotinsäure	41
4	<i>Ausblick</i>	42
5	<i>Material und Methoden</i>	43
6	<i>Diskussion</i>	44
7	<i>Literaturverzeichnis</i>.....	46

Glossar und Abkürzungen

ACL = ATP Ziträt Lyase

ALA = Alpha-Linolensäure

AMA = antimitochondriale Antikörper

AP2 = Adaptor Komplex

ApoA1 = Apolipoprotein A1

ApoB = Apolipoprotein B

ApoC3 = Apolipoprotein C3

AVK = arterielle Verschlusskrankheit

BMI = Body Mass Index

CEPT = Cholesterin-Transfer-Protein

CVD = cardiovascular disease

CYP3A4 = Cytochrom P450 3A4 (Enzym)

DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension (Diätvariante)

DHA = Docosahexaensäure

DMI = Diabetes mellitus I

DMII = Diabetes mellitus II

EPA = Eicosapentaensäure

FCHL = familiär kombinierte Hyperlipidämie

FH = familiäre Hypercholesterinämie

HbA1c = Glykohämoglobin, Anteil am Gesamthämoglobin in %

HDL = high density lipoprotein

HDL-C = HDL-Cholesterin

HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzyme-A-Reduktase

HSPG = Heparansulfat-Proteoglykan

HTG = Hypertriglyceridämie

IDL = intermediate density lipoprotein

IgM = Immunoglobulin M

INR = International Normalized Ratio

KHK = koronare Herzkrankheit

LCAT = Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase

LDL = low density lipoprotein

LDL-C = LDL-Cholesterin

VII

LDL-R = LDL-Rezeptor

MS = metabolisches Syndrom

MTP = mikrosomales Triglycerid-Transferprotein

NPC1L1 = Niemann-Pick C1-like 1 Protein

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

PBC = primäre biliäre Cholangitis

PCSK-9 = Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9

RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

ROS = reaktive Sauerstoffspezies (engl. Reactive Oxygen Species)

T3 = Triiodthyronin

T4 = Thyroxin

TG = Triglyceride

TSH = Thyreoidea-stimmulierendes Hormon

VLDL = very low density lipoprotein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Fettstoffwechsel im Überblick (2).....	1
Abbildung 2: Entstehung des metabolischen Syndroms (4).....	11
Abbildung 3: Faktoren zur Senkung des Arterioskleroserisiko in PBC-Patientinnen und - Patienten (21).....	14
Abbildung 4: SCORE Tabelle zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (23).....	18
Abbildung 5: Intervention entsprechend dem totalen kardiovaskulären Risiko und den LDL-Cholesterinwerten (23)	19
Abbildung 6: Stufentherapie von Fettstoffwechselstörungen (2).....	24
Abbildung 7: Wirkmechanismen der Lipidsenker (2).....	24
Abbildung 8: Strukturformel von Compactin (28).....	25
Abbildung 9: Wirkmechanismus der Statine (2)	26
Abbildung 10: Strukturformel von Clofibrat (36).....	29
Abbildung 11: Wirkmechanismus der Fibrate (2).....	30
Abbildung 12: Wirkmechanismus der PCSK-9-Inhibitoren (2).....	34
Abbildung 13: Wirkmechanismus von Ezetimib (2).....	38
Abbildung 14: Wirkmechanismus der Austauschharze (2).....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lipoproteine und ihre wichtigsten Attribute und Funktionen (4)	2
Tabelle 2: Vereinfachte Einteilung der Fettstoffwechselstörungen (6).....	5
Tabelle 3: Sekundäre Ursachen für Fettstoffwechselstörungen (Auszug) (15).....	10
Tabelle 4: Klinische Diagnosewerte des metabolische Syndroms (17)	11
Tabelle 5: Gewichtsklassifikation (6).....	13
Tabelle 6: Risikofaktoren und deren therapeutischen Ziele zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen (23)	16
Tabelle 7: Pharmakokinetik der Statine (27) (30)	26
Tabelle 8: Pharmakokinetik der Fibrate (29).....	30
Tabelle 9: Pharmakokinetik der PCSK-9 Inhibitoren (41).....	33
Tabelle 10: Einfluss anderer Lipidsenker auf PCSK-9 (47).....	36
Tabelle 11: Neue Therapie-Entwicklungen für Dyslipidämien (Auszug) (57).....	42

1 Einleitung – Der Fettstoffwechsel

In den westlichen Industrieländern nimmt ein erwachsener Mensch im Durchschnitt 100 g Lipide pro Tag mit der Nahrung zu sich. Etwa 90 % davon sind Triacylglycerine (TAG, Triglyceride, TG). Die restlichen 10 % der Lipide sind eine Mischung aus Cholesterin, Phospholipiden und fettlöslichen Vitaminen. Triacylglycerine haben den großen Vorteil, dass sie gegenüber Kohlenhydraten wesentlich leichter sind und viel weniger Platz brauchen. Dadurch eignen sie sich perfekt als langfristiger Energiespeicher für längere Hunger- und körperliche Belastungsperioden. (1)

1.1 Aufnahme, Transport und Verteilung

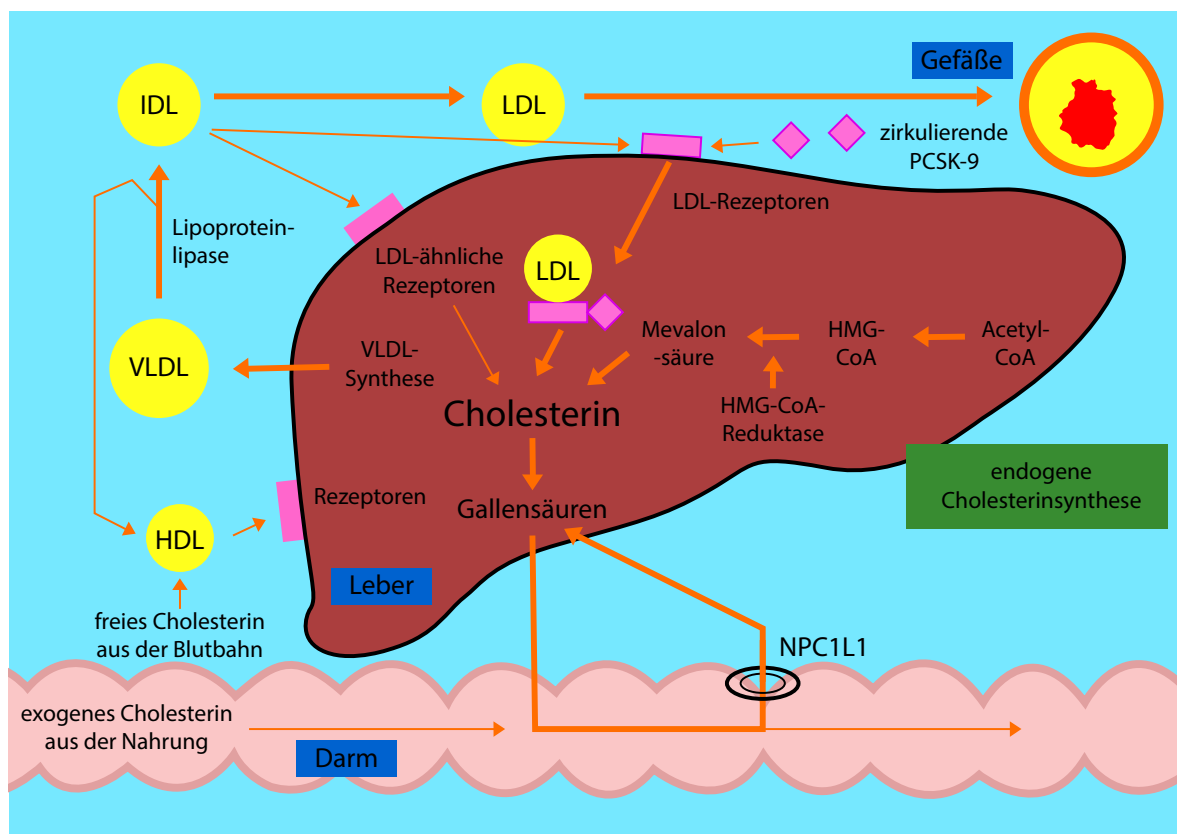


Abbildung 1: Der Fettstoffwechsel im Überblick (2)

Nach der Nahrungsaufnahme müssen die Lipide aufgrund ihrer fettlöslichen Grundeigenschaft zunächst emulgiert werden, damit sie von den fettabbauenden Enzymen (Proteine - wasserlöslich) in kleinere Stücke zerlegt werden können. Diese Stücke schließen sich dann mit den Gallensäuren zu Mizellen zusammen, die anschließend von den Darmzellen resorbiert werden können. Als Besonderheit geben die Darmzellen die resorbierten Lipide nicht direkt ins Blut weiter, sondern gelangen als Chylomikronen

(Transportprotein) erst über das Lymphsystem und den Ductus thoracicus ins Blut. Dadurch ist es möglich, Lipide (als Triacylglycerine) ohne Vorverarbeitung durch die Leber direkt ins Fettgewebe einzulagern.

Wie auch schon bei der Resorption von Lipiden durch die Darmzellen ist auch der Transport im wässrigen Blut nicht ohne Hilfsmittel möglich. Hierfür werden im Blut das Protein Albumin und verschiedene Lipoproteine zugezogen, die als Lipidtransporter fungieren.

Im Anschluss können Lipide ohne Hilfe aufgrund ihrer fettlöslichen Eigenschaft aus dem Blut in die verschiedensten Zellen durch deren fettige Membrane diffundieren. (3)

1.2 Transportproteine im Detail

Die nachstehende Tabelle soll einen grundlegenden Überblick über die Lipidtransporter geben.

Lipoproteinklasse	Hauptfunktion	Lipidanteil
Chylomikronen	Transportprotein für exogene TAGs	98 – 99,5 %
VLDL (very low density lipoprotein)	Transportprotein für endogene TAGs, Vorläufer des LDL	85 – 95 %
LDL (low density lipoprotein)	Endprodukt der VLDL nach Delipidierung, Transportprotein für Cholesterin	Ca. 75 %
HDL (high density lipoprotein)	Transportprotein für Cholesterin zur Leber	50 %

Tabelle 1: Lipoproteine und ihre wichtigsten Attribute und Funktionen (4)

Die aufgenommenen Lipide aus dem Darm werden im endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Apparat der Darmzellen zu **Chylomikronen** verpackt und dann an das Lymphsystem abgegeben. Ihre Aufgabe besteht darin, möglichst viele Lipide auf die peripheren Zellen zu verteilen und den Rest zur Leber zu transportieren. (3)

Die Leber ist dazu in der Lage, Cholesterin und Triacylglycerine selbst aus überschüssigem Nahrungsangebot, vor allem Kohlenhydraten, herzustellen. Diese endogenen Lipide werden dann in **VLDL** verpackt und zur Speicherung bzw. Energiegewinnung in die Peripherie geschickt. Nachdem VLDL den Großteil ihrer Lipide zur Speicherung bzw. Energiegewinnung an die Peripherie abgegeben hat, entstehen aus ihnen die so genannten **IDL** (intermediate density lipoprotein). Sie transportieren als Vorläufer der LDL den Großteil des Cholesterins ins periphere Gewebe. (4)

Als **LDL** versorgen sie dann das periphere Gewebe mit schnell verfügbarem Cholesterin. Damit die peripheren Zellen das LDL (Hauptbestandteil: Cholesterin) aufnehmen können, verfügen die peripheren Zellen über spezielle LDL-Rezeptoren.

Als Besonderheit kann Cholesterin, im Gegensatz zu Triacylglycerinen, nicht in den peripheren Zellen abgebaut werden. Die Funktion des **HDL** besteht deshalb darin, nicht peripher abbaubares Cholesterin zurück zur Leber zu transportieren. Dort kann es dann durch Bildung von Gallensäuren aus dem Cholesterin über den Darm ausgeschieden werden. (3)

2 Fettstoffwechselstörungen

Stoffwechselstörungen entstehen häufig durch verschiedene endokrine Fehlregulationen (z. B. Diabetes mellitus) oder durch genmutierte Enzyme, die nicht oder nur mehr eingeschränkt ihre ursprüngliche Funktion ausüben können.

Die Fettstoffwechselstörungen werden einerseits in Störungen unterteilt, bei denen es durch einen Defekt von Enzymen oder assoziierten Proteinen zur Anhäufung von Lipiden kommt (Lipidosen). Andererseits in Störungen, bei denen es durch eine veränderte Konzentration der Lipoproteine im Serum zu Folgekrankheiten kommt (Dyslipidämien). (5)

Eine besonders hervorzuhebende Komplikation von Dyslipidämien ist die Arteriosklerose und die damit verbundenen Folgeerkrankungen wie die koronare Herzkrankheit (KHK) und der Herzinfarkt, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die AVK der Hirnarterien sowie der Schlaganfall (Hirninfarkt). (6)

2.1 Entstehung der Arteriosklerose

Bei der Arteriosklerose kommt es durch einen Überschuss an Lipiden (Hyperlipidämie) oder durch einen erhöhten Blutdruck (Hypertension) zur Schädigung der Endothelwand von Blutgefäßen und in weiterer Folge zur Einlagerung von LDL und Plaquebildung in die Intima der Arterien. Die Oxidation des eingelagerten LDL durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) führt zu einer Entzündungsreaktion, die wiederum Monozyten und T-Lymphozyten in die Intima lockt. Die angelockten Monozyten differenzieren sich dann zu Makrophagen, die das oxidierte LDL aufnehmen. Durch diesen Vorgang werden die Makrophagen zu Schaumzellen und locken wiederum glatte Muskelzellen aus der Media in die Intima an. Die glatten Muskelzellen fördern die Produktion von Kollagen, das zu einer Verhärtung der Plaques führt. Schlussendlich führt das Platzen von Schaumzellen zu einer Größen- und Druckzunahme in den Plaques. Wenn der Druck in den Plaques zu groß wird, kann es zu einer Ruptur der Plaques kommen und damit ein embolisches Ereignis auslösen. (7)

2.2 Einteilung der Fettstoffwechselstörungen

Fettstoffwechselstörungen (Hyperlipidämien) werden je nach Art und Umfang der Bestimmungen im Labor wie folgt eingeteilt:

2.2.1 Vereinfachte Einteilung der Fettstoffwechselstörungen

In der Basisdiagnostik werden im heutigen Setting vier Parameter bestimmt. Das sind das Gesamtcholesterin, die Triglyceride, sowie das LDL- und HDL-Cholesterin. (4)

Lipidstoffwechselstörung	Cholesterin	Triglyceride	LDL	HDL	Klassifikation nach Frederickson
Hypercholesterinämie	↑	=	↑	=	Ia
Hypertriglyceridämie	= oder ↑	↑	=	= oder ↓	I / IV / V
Gemischte Hyperlipoproteinämie	↑	↑	↑	=	Ib (III)
HDL-Erniedrigung	=	=	=	↓	

Tabelle 2: Vereinfachte Einteilung der Fettstoffwechselstörungen (6)

2.2.1.1 Hypercholesterinämie

Die Hypercholesterinämie tritt auf, wenn das Gesamtcholesterin auf mehr als 200 mg/dL bzw. 5,2 mmol/L ansteigt. (6)

2.2.1.2 Hypertriglyceridämie

Von einer Hypertriglyceridämie wird gesprochen, wenn die Triglyceride auf mehr als 150 mg/dL bzw. 1,7 mmol/L ansteigen. (6)

2.2.1.3 Gemischte Hyperlipoproteinämie

Die gemischte Hyperlipoproteinämie tritt auf, wenn sowohl das Gesamtcholesterin als auch die Triglyceride entsprechend den oben genannten Werten erhöht sind. (6)

2.2.2 Primäre Fettstoffwechselstörungen

Mithilfe der Lipoproteinelektrophorese oder der Ultrazentrifuge können die einzelnen Lipoproteinklassen zur genaueren Differenzierung der unterschiedlichen Hyperlipoproteinämien aufgespalten werden. (4)

2.2.2.1 Polygene und familiäre Hypercholesterinämie

Die polygene Hypercholesterinämie tritt mit erhöhten LDL-Cholesterin- und normalen Triglyceridspiegeln im Serum auf. Sie kann auch im Zusammenhang mit einer Zweiterkrankung (z. B. metabolisches Syndrom, Adipositas) als gemischte Hyperlipidämie getarnt in Erscheinung treten. (8)

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) kommt sowohl als homozygote Variante (ca. 1 von 500 Menschen) als auch als heterozygote Variante (ca. 1 von 200 bis 250 Menschen) vor. Bei der homozygoten Variante wird eine Genmutation unabhängig von beiden Elternteilen an das Kind vererbt, während bei der heterozygoten Variante eine Genmutation nur von einem Elternteil an das Kind weitervererbt wird. Patientinnen und Patienten mit homozygoter FH haben einen extrem hohen LDL-Cholesterinspiegel und bei ihnen besteht eine große Gefahr an den Folgen einer rasch voranschreitenden Arteriosklerose zu versterben. (9)

Die FH kann klinisch oft schwer von der polygenen Hypercholesterinämie unterschieden werden. Durch Genmutationen im LDL-Rezeptor, LDL-Partikel (Apolipoprotein-B) oder im PCSK9-Protein kommt es zu einer starken Erhöhung von LDL-Cholesterinwerten im Serum. Die FH wird in der Klinik anhand von erhöhten LDL-Cholesterinwerten und einer entsprechenden Familiengeschichte mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten oder Fällen von frühzeitiger KHK in der Familie oder durch eine genetische Testung diagnostiziert.

Ein genetisch eindeutiges Ergebnis mit Mutationen in den oben genannten kodierenden Genen kann jedoch nur bei 40 – 60 % erreicht werden. Bei den restlichen, nicht eindeutig zuordenbaren familiären Hypercholesterinämien handelt es sich entweder um uns noch unbekannte Mutationen oder um Fälle von polygener Hypercholesterinämie. Die Metaanalyse einer Genom-Assoziations-Studie hat 95 Loci identifiziert, die den LDL-Cholesterinspiegel beeinflussen können. Es wird geschätzt, dass etwa 80 % der Patientinnen und Patienten mit einer autosomal-dominanten FH in Wahrheit an einer polygenen Hypercholesterinämie leiden. (8)

Die familiäre Hypercholesterinämie kann sich auch klinisch mit bestimmten Merkmalen, wie Arcus lipoides, Xanthelasmen an den Augenlidern und Sehnenxanthome (v. a. an der Achillessehne) präsentieren. (4)

2.2.2.2 Familiäre Hypertriglyceridämie

Die familiäre Hypertriglyceridämie (Typ-IV-Hyperlipoproteinämie) tritt auf, wenn die Triglycerid-Konzentration im Serum abnormal hoch ist ($TG > 150 \text{ mg/dl}$). Sie kann auf zwei verschiedene Arten auftreten. Bei der primären HTG kommt es aufgrund von verschiedenen genetischen Defekten zu einem veränderten Triglycerid-Metabolismus. Die sekundäre HTG kann durch diverse Grunderkrankungen, wie eine fettreiche Diät, Adipositas, Diabetes und eine Schilddrüsen-unterfunktion ausgelöst werden. Bestimmte Medikamente können ebenfalls die Ursache für eine sekundäre HTG sein. (10)

Bei der primären HTG kommt es zu einem signifikanten Anstieg von VLDL. Typisch sind moderat erhöhte TG-Spiegel und oft ist es auch mit einem niedrigen HDL-Cholesterinspiegel assoziiert. Die Erkrankung birgt ein erhöhtes Risiko an einer KHK, Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes, erhöhtem Blutdruck und Hyperurikämie zu entwickeln. Das erhöhte KHK-Risiko geht aus der Tatsache hervor, dass der erhöhte Triglyceridspiegel im Blut an der Entstehung der Arteriosklerose als unabhängiger Risikofaktor beteiligt ist. (11)

2.2.2.3 Typ-V-Hyperlipoproteinämie

Sie gilt als Sonderform der familiären Hypertriglyceridämie. Die Pathogenese und der Vererbungsgang sind bei dieser Form der primären Fettstoffwechselstörungen unklar. Die Krankheit manifestiert sich schon in der Jugend mit Adipositas, Glukoseintoleranz, Hepatosplenomegalie und eruptiven Xanthomen. Damit ist sie dem klinischen Bild der Typ-I-Hyperlipoproteinämie sehr ähnlich. (4)

2.2.2.4 Familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL) ist die am häufigsten vorkommende primäre Fettstoffwechselstörung in der allgemeinen menschlichen Population und in der menschlichen Population mit vorausgegangenem Myokardinfarkt.

Die FCHL hat ein sehr wechselhaftes labordiagnostisches Erscheinungsbild. Es kann als gemischte Hyperlipidämie, isolierte Hypercholesterinämie oder als Hypertriglyceridämie in Erscheinung treten. Diese Serumspiegel können sich bei wiederholten Testungen im Laufe der Zeit auch abwechseln und ändern. Weiters ist auch eine Kombination mit erhöhtem Apolipoprotein-B-Spiegel nicht unüblich.

Die Diagnostik der FCHL basiert auf einer Ausschlussdiagnose mit dem Nachweis einer gemischten Hyperlipidämie, einer isolierten Hypercholesterinämie oder einer

Hypertriglyceridämie sowie dem Nachweis von KHK-Ereignissen oder Dyslipidämien bei erstgradigen Verwandten der Patientin oder des Patienten. Weiters fließt ein erhöhter Apolipoprotein-B-Spiegel in die Diagnostikkriterien mit ein. Ursprünglich ist man bei der FCHL von einem autosomal dominanten Erbgang ausgegangen. Neueste Studien weisen jedoch eher auf einen polygenetischen Erbgang hin. Eine genetische Testung auf FCHL ist aufgrund der multifaktoriellen und multigenetischen Ursache der Erkrankung nicht möglich. Die Etablierung eines genetischen Faktors ist aufgrund der klinischen Variabilität der Erkrankung und der inkonsistenten Diagnosekriterien in bestehenden Studien erschwert.

FCHL weist Verbindungen zu einer Reihe anderer metabolischer Krankheiten auf, wie etwa Diabetes mellitus Typ II, die Steatosis hepatis und das metabolische Syndrom. Weiters lässt sich auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vermuten.

Die FCHL und das metabolische Syndrom haben einige pathophysiologische Veränderungen gemein. Dazu zählen der erhöhte TG-Spiegel, die Glukoseintoleranz, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, ein erhöhter Blutdruck und die Adipositas. Im Gegensatz zum metabolischen Syndrom sind die Apolipoprotein-B-Spiegel beim FCHL massiv erhöht, während sie beim metabolischen Syndrom (MS) nur leicht erhöht, normal oder eventuell sogar erniedrigt sind. (12)

2.2.2.5 Familiärer Lipoproteinlipase-Mangel

Die familiäre Hyperchylomikronämie (Typ-I-Hyperlipoproteinämie) ist eine extrem seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Charakteristisch für die Erkrankung ist ein nachweisbarer Chylomikronen-Spiegel nach einer 12 – 14 stündigen Fastenperiode.

Eine Sonderform der Hyperchylomikronämie ist der familiäre Lipoproteinlipase-Mangel, der mit etwa 80 % aller dokumentierten Fälle der Hyperchylomikronämie die häufigste Form ausmacht. Hierbei kommt es aufgrund einer Mutation im Lipoproteinlipase-Gen zu einem Defekt der Lipoproteinlipase, sodass triglyceridreiche Lipoproteine nicht wie vorgesehen abgebaut werden können. Somit kommt es zu einer Anhäufung von Chylomikronen und VLDLs. Dies wiederum führt zu einem exorbitant hohen Triglyceridspiegel im Serum.

Die Präsenz von Chylomikronen kann mit Hilfe des Kühlschranktests bestätigt werden. Das Serum ist stark fetthaltig und setzt sich als Rahmschicht im Reagenzglas ab.

Der hohe Anteil an Chylomikronen kann sich in bestimmten Geweben absetzen und dort eine entsprechende Klinik auslösen. In der Haut kann es zur Bildung von eruptiven Xanthomen kommen. Eine wesentlich lebensbedrohlichere Komplikation des familiären Lipoproteinlipase-Mangels ist jedoch die Gefahr einer akuten Pankreatitis. (13)

2.2.2.6 Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Die familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie) zeichnet sich durch Mutationen im Apolipoprotein-E-Gen, Hyperlipidämie und einem vorzeitig erhöhten KHK-Risiko aus. Apolipoprotein-E ist für die Aufnahme und damit den Abbau von IDL in die hepatischen Zellen verantwortlich. Dafür bindet das Apolipoprotein-E mit starker Affinität an die hepatischen LDL- und Heparansulfat-Proteoglykan-Rezeptoren (HSPG-Rezeptoren). Es gibt 3 Allele (E2, E3, E4) die für das Apolipoprotein-E kodieren, wovon das E3-Allel mit 82 % in der Bevölkerung am häufigsten vertreten ist. Aus diesen drei Allelen ergeben sich dann sechs verschiedene Phänotypen (E2E2, E2E3, E2E4, E3E3, E3E4, E4E4). Die familiäre Dysbetalipoproteinämie ist in den meisten Fällen mit dem Phänotyp E2E2 assoziiert und dadurch eine autosomal rezessive Erbkrankheit, wobei jedoch in 10 % der Fälle ein autosomal dominanter Erbgang vorliegt.

Laut einer Studie in den Niederlanden entwickelten nur 18 % der Patientinnen und Patienten mit einem E2E2- Phänotyp eine familiäre Dysbetalipoproteinämie. Unter Berücksichtigung der 10 % autosomal dominant vererbten Erbgänge ergibt sich somit eine Prävalenz von 0,12 % in der Bevölkerung.

Damit eine Patientin oder ein Patient also eine familiäre Dysbetalipoproteinämie entwickelt, bedarf es neben dem E2E2-Phänotyp noch eines zweiten Risikofaktors, der entweder dazu führt, die VLDL-Produktion zu erhöhen (z. B. Adipositas, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz) oder den IDL-Abbau zu reduzieren (z. B. erhöhtes Lebensalter, Insulinresistenz). Da eine vorhandene Insulinresistenz sowohl die VLDL-Produktion fördert, als auch die IDL-Aufnahme am HSPG-Rezeptor reduziert, ist sie ein besonders potenter zweiter Risikofaktor für E2E2-Phänotypen.

Die familiäre Dysbetalipoproteinämie verläuft oft jahrelang, manchmal sogar ein Leben lang asymptomatisch. Jedoch kann sie sich auch klinisch und von außen sichtbar als Xanthomen manifestieren. Xanthome an den Handinnenflächen sind ein charakteristisches Erscheinungsbild der familiären Dysbetalipoproteinämie.

Die Diagnose wird anhand von labordiagnostischen und genotypischen Erscheinungsformen gestellt. Labordiagnostisch hinweisend sind hierbei ein erhöhter Triglycerid- und Gesamtcholesterinspiegel mit einem 2:1-Verhältnis oder uncharakteristisch hohe Triglyceridspiegel oder niedrige LDL-Cholesterinspiegel im Vergleich zum Gesamtcholesterinspiegel.

Die familiäre Dysbetalipoproteinämie wird im klinischen Setting oft aufgrund von Unwissenheit über die klinische Manifestation übersehen. (14)

2.2.3 Sekundäre Fettstoffwechselstörungen

Die sekundären Fettstoffwechselstörungen umfassen eine heterogene Gruppe von Grunderkrankungen (z. B. metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Adipositas, nephrotisches Syndrom), die aufgrund ihrer Pathophysiologie verschiedenste Fettstoffwechselstörungen zur Folge haben können.

Die nachstehende Tabelle soll einen Auszug mit den wichtigsten Grunderkrankungen bzw. Pharmaka und deren begleitenden Fettstoffwechselstörungen geben.

Erkrankung	Fettstoffwechselstörung	HDL-Spiegel
Adipositas	Hypertriglyceridämie	HDL ↓
Metabolisches Syndrom	Hypertriglyceridämie	HDL ↓
Diabetes mellitus II	Hypertriglyceridämie	HDL ↓
Nephrotisches Syndrom	Hypercholesterinämie	HDL ↓
primär biliäre Cholangitis	Hypercholesterinämie	
Hypothyreose	Hypercholesterinämie	
Glukokortikoidtherapie	Hypertriglyceridämie	HDL ↑
Östrogen Therapie	Hypertriglyceridämie	HDL ↑

Tabelle 3: Sekundäre Ursachen für Fettstoffwechselstörungen (Auszug) (15)

2.2.3.1 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom (MS, Syndrom X) ist die Summe aus vier Erkrankungen, die gemeinsam auftreten. Diese vier Erkrankungen sind Dyslipoproteinämie (v. a. Hypertriglyceridämie und erniedrigtes HDL), primär arterieller Hypertonus, Adipositas (stammbetont) und Diabetes mellitus Typ II.

Es ist maßgeblich an der Entstehung einer Arteriosklerose beteiligt und birgt dadurch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK. (16)

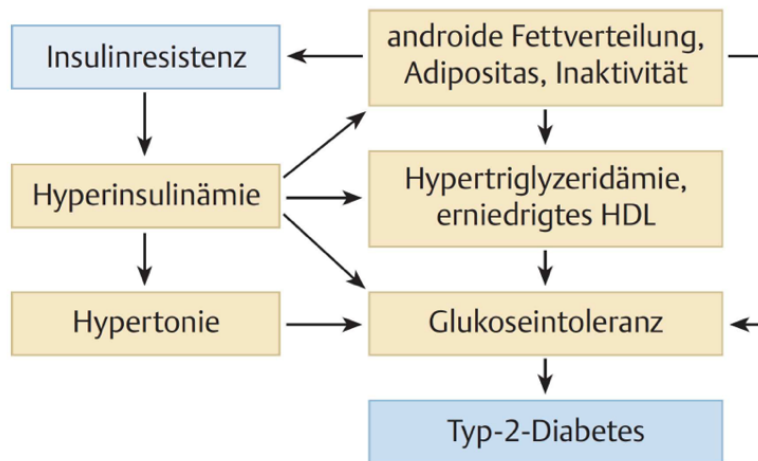


Abbildung 2: Entstehung des metabolischen Syndroms (4)

Risikofaktoren	Cut-Off-Werte
Stammbetonte Adipositas (Taillenumfang)	
- Männer	> 102 cm
- Frauen	> 88 cm
Triglyceride	≥ 150 mg/dL
HDL-Cholesterin	
- Männer	< 40 mg/dL
- Frauen	< 50 mg/dL
Blutdruck	≥ 130 / ≥ 80 mmHg
Blutglukose (nüchtern)	≥ 110 mg/dL

Tabelle 4: Klinische Diagnosewerte des metabolische Syndroms (17)

Mit der Nahrung überschüssig aufgenommene Kalorien werden als Fett in den Speichern des Körpers als Reserven abgelegt. Dabei sind die verschiedenen Fettdepots des Körpers jedoch nicht gleichwertig. Es ist bereits bekannt, dass viszerales Fett, also Bauchfett, im Vergleich zu subkutanem Fett, also Unterhautfett, unter anderem mit einer höheren Insulinresistenz vergesellschaftet ist. Die β -Zellen des Pankreas versuchen der erhöhten Insulinresistenz entgegenzuwirken, können die erhöhte Anforderung jedoch nicht auf Dauer bewerkstelligen. Deshalb kommt es im Verlauf zu einer relativen Hypoinsulinämie, die eine erhöhte Lipaseaktivität und eine erhöhte Lipolyse der abdominal gespeicherten Triglyceride und der freien Fettsäuren zur Folge hat. Eine Theorie des metabolischen Syndroms besagt, dass vor allem die abgebauten freien Fettsäuren zur Leber transportiert werden und dort als Triglyceride gespeichert werden.

Die massenhaften freien Fettsäuren regen die Leber dazu an, VLDL zu synthetisieren und ans Blut abzugeben. Dadurch entsteht die Hypertriglyceridämie. Durch den Austausch von Triglyceriden der VLDLs mit Cholesterin aus den HDLs kommt es rasch zu einer Erniedrigung des HDL-Spiegels.

Aufgrund des Überflusses an freien Fettsäuren und der hepatischen Insulinresistenz wird die Glukoneogenese aktiviert. Auch die peripheren Muskelzellen entwickeln eine Insulinresistenz, die eine reduzierte Aufnahme von Glukose in der Peripherie zur Folge hat. Dadurch kommt es dann zwangsläufig zu einer Hyperglykämie. Auf Dauer können die β -Zellen des Pankreas der erhöhten Insulinresistenz nicht mehr entgegenwirken. Die Konsequenz daraus ist ein Diabetes mellitus Typ II.

Die Entstehung des erhöhten Blutdrucks ist wahrscheinlich von mehreren Faktoren abhängig. Einerseits wird eine endotheliale Dysfunktion, andererseits eine Hyperaktivität des RAAS-Systems durch Effekte der Hyperinsulinämie und der Adipositas dafür verantwortlich gemacht. (18)

2.2.3.2 Diabetes mellitus II

Der Diabetes mellitus II (DMII) ist neben dem Diabetes mellitus I (DMI) eine Erkrankung, die zu einer chronischen Hyperglykämie führt. Beim DMI handelt es sich um eine in den meisten Fällen immunologisch bedingte β -Zelldestruktion, die einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat. Etwa 10 % aller Diabetiker sind von dieser Variante betroffen. Der DMII hingegen wird von vier Faktoren bestimmt, die je nach Ausprägung einen mehr oder weniger schweren Diabetes mellitus II hervorrufen. Diese vier Faktoren sind Insulinresistenz, ein sekretorischer Defekt der α - und β -Zellen, ein voranschreitender Untergang der β -Zellen und eine verminderte Sekretion/Wirkung von Inkretin. Die Mehrheit, etwa 90 % der Diabetiker, sind von dieser zweiten Variante betroffen.

Die meisten Diabetes mellitus II Erkrankungen entstehen auf dem Boden eines metabolischen Syndroms. (6)

2.2.3.3 Adipositas

Von Adipositas (Fettleibigkeit) spricht man, wenn der Körperfettanteil bei der Frau 30 % und beim Mann 20 % übersteigt. Die Fettmasse kann indirekt durch den Body-Mass-Index (BMI) bestimmt werden. (6)

Gewichtsklassifikation	BMI (kg/m²)
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Tabelle 5: Gewichtsklassifikation (6)

Ein kleiner Teil der Adipositas-Grad-III-Patientinnen und -Patienten (ca. 5 %) leidet an einer genetisch bedingten schweren Fettleibigkeit. Weiters spielen Überernährung, die Lebensweise und zu geringe körperliche Aktivität eine maßgebliche Rolle. Nicht zu verachten sind psychische Faktoren (Stress, Frust und Einsamkeit), die zu einer nicht unerheblichen Fettleibigkeit führen können.

Wie bei der genetisch bedingten Adipositas, kommt es bei etwa 5 % der Patientinnen und Patienten zu einer sekundären Adipositas aufgrund von endokrinologischen oder zentral bedingten Erkrankungen. (6)

2.2.3.4 Nephrotisches Syndrom

Beim nephrotischen Syndrom kommt es aufgrund geschädigter Glomeruli zu einem gesteigerten Übertritt von Proteinen aus dem Blut in den Urin. (19)

- Proteinurie > 3,5 g/Tag
- Hypalbuminämie und Hyperlipoproteinämie
- Ödeme
- Hyperkoagulabilität

Aufgrund der Hyperkoagulabilität des Blutes kommt es zu einer erhöhten Neigung der intravasalen Thrombenbildung. Bei etwa 25 % der Patientinnen und Patienten treten Thrombosen und Thromboembolien im Verlauf der Erkrankung auf. (6)

Aufgrund mehrerer Mechanismen kommt es beim nephrotischen Syndrom zu einer Hyperlipoproteinämie. Erstens ist die Produktion von Cholesterin, Triglyceriden und Lipoproteinen in der Leber erhöht. Zweitens ist der an Albumin gebundene Cholesterintransport im Blut durch die Hypalbuminämie reduziert. Drittens ist die Reifung von VLDL zu LDL aufgrund der verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase reduziert. Viertens ist durch die vermehrte Ausscheidung von LCAT (Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase) über den Harn die normale Entwicklung von HDL gestört. (19)

2.2.3.5 primär biliäre Cholangitis (PBC)

Die primär biliäre Cholangitis (früher primär biliäre Leberzirrhose) ist eine autoimmunbedingte, chronische, nichteitrige Cholangitis der peripheren Gallenwege durch inflammatorische Zellen.

Die PBC lässt sich in vier histologische Stadien einteilen:

1. Infiltration der Portalfelder mit Lymphozyten und Plasmazellen und Destruktion des Gallengangepithels
2. Bildung von Pseudogallengängen durch Gallengangsproliferation
3. Verstopfung und Vernarbung der Portalfelder sowie Zerstörung kleiner Gallengänge
4. Leberzirrhose mit makroskopisch dunkelgrüner Leber

Im Serum von Patientinnen und Patienten mit PBC befinden sich charakteristischerweise antimitochondriale Antikörper (AMA) und ein hoher Spiegel an IgM. Der genaue Mechanismus der letztendlich zur Schädigung der Gallenwege führt, ist noch nicht bekannt. Die kontinuierlich zunehmende Destruktion der Gallenwege führt schlussendlich zur Fibrose und zum Verlust der Gallenwege. (6) (20)

In den neuesten Studien wird auf die Einzigartigkeit des Lipidprofils von PBC-Patientinnen und -Patienten mit Hypercholesterinämie hingewiesen. Die gewonnenen Daten lassen vermuten, dass PBC-Patientinnen und -Patienten ein geringeres Arterioskleroserisiko aufweisen als Hypercholesterinämie-Patienten und -Patientinnen ohne PBC. (21)

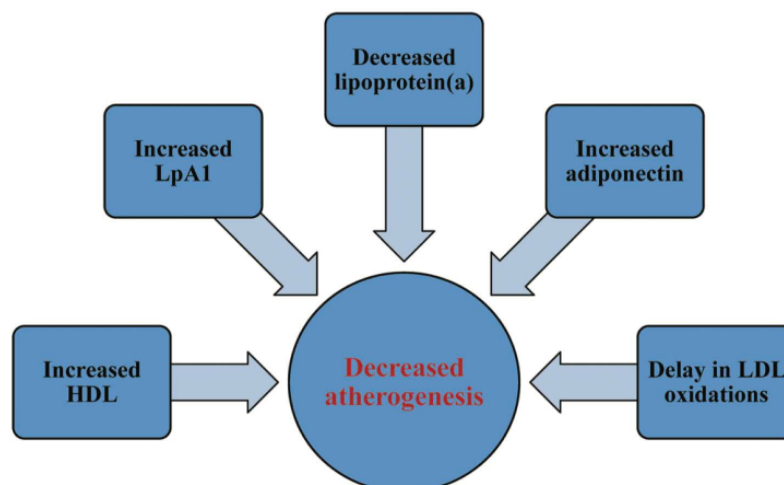


Abbildung 3: Faktoren zur Senkung des Arterioskleroserisiko in PBC-Patientinnen und -Patienten (21)

2.2.3.6 Hypothyreose

Die Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion) ist durch einen erhöhten Spiegel des Thyreoidea-stimmulierenden Hormons (TSH) im Serum bestimmt. Mit zunehmender

Schilddrüsenunterfunktion steigt der TSH-Spiegel im Serum an. Es wird zwischen einer subklinischen Hypothyreose und einer latenten Hypothyreose unterschieden.

Bei der subklinischen Hypothyreose ist nur der TSH-Spiegel erhöht, während Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) im Normbereich sind. Bei fortgeschrittener Hypothyreose kommt es zunehmend zu einem Abfall von T4 im Serum, wodurch die klassischen Symptome der Schilddrüsenunterfunktion, wie Leistungsabfall, Müdigkeit, Gewichtszunahme, gesteigerte Kälteempfindlichkeit, trockene Haut und Depression zum Vorschein kommen. Die häufigste Form der Hypothyreose ist eine Autoimmunerkrankung namens Hashimoto-Thyreoiditis.

Aus physiologischer Sicht aktiviert das Schilddrüsenhormon die Expression der 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzyme-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) in der Leber, wodurch es zu einer Erhöhung der Cholesterinsynthese kommt. Weiters ist das Schilddrüsenhormon auch für die Expression von LDL-Cholesterin-Rezeptoren in den unterschiedlichsten Geweben zuständig. Eine Hypothyreose führt nun allerdings zu einer Verminderung der intrahepatischen Cholesterinsynthese. Darüber hinaus kommt es durch die Schilddrüsenunterfunktion zu einer verminderten Expression der LDL-Cholesterin-Rezeptoren, wodurch weniger LDL-Cholesterin in die Zellen aufgenommen wird. Da der Effekt der verminderten LDL-Cholesterinaufnahme in die Zellen weitaus stärker ist als die verminderte Cholesterinsynthese in der Leber, kommt es zu einem relativ erhöhten LDL-Cholesterinspiegel.

Das Cholesterin-Transfer-Protein (CEPT) überträgt Cholesterin von HDLs zu LDLs und VLDLs. Durch eine Hypothyreose wird der CEPT-Spiegel gesenkt, wodurch es zu Änderungen im HDL-Spiegel kommen kann.

Die Lipoproteinlipase ist verantwortlich für die Hydrolyse von triglyceridreichen Lipoproteinen und den Cholesterintransfer an HDL. Dieses Hormon wird ebenfalls durch das Schilddrüsenhormon gesteuert, weshalb eine Schilddrüsenunterfunktion auch zu einer Hypertriglyceridämie führen kann. (22)

3 Therapeutische Ansätze

In den europäischen als auch den amerikanischen Guidelines ist die LDL-Cholesterin-Senkung zur Vorbeugung eines kardiovaskulären Ereignisses und zur Senkung des KHK-Risikos mit Nachdruck empfohlen. Neben der Senkung des LDL-Cholesterins sind auch eine Reihe weiterer Risikofaktoren zur Vorbeugung eines kardiovaskulären Ereignisses aufgelistet. (23)

Die nachstehende Tabelle soll einen Überblick über die Risikofaktoren und deren therapeutische Ziele geben:

Rauchen	Vermeidung von aktivem und passivem Rauchen.
Ernährung	Gesunde Kost mit einem niedrigen Anteil an gesättigten Fettsäuren, Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Fisch.
Körperliche Aktivität	2,5 – 5 Stunden moderate körperliche Aktivität in der Woche oder 30 – 60 Minuten Sport pro Tag.
Körpergewicht	Ziel: BMI zwischen 20 – 25 kg/m ² , Taillenumfang bei Männern < 94 cm und bei Frauen < 80 cm
Blutdruck	< 140/90mmHg
Lipidprofile	Besonders hohes Risiko: LDL-Cholesterin < 70 mg/dL oder eine Reduktion von mindestens 50 %, wenn der Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dL liegt.
	Hohes Risiko: LDL-Cholesterin < 100 mg/dL oder eine Reduktion von mindestens 50 %, wenn der Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dL liegt.
	Niedriges bis mittleres Risiko: LDL-Cholesterin < 115 mg/dL
	HDL-Cholesterin: kein Ziel; aber Werte von > 40 mg/dL für Männer und Werte von > 48 mg/dL für Frauen propagieren ein geringeres Risiko.
	TG: kein Ziel; aber TG < 150 mg/dL propagieren ein geringeres Risiko und bei höheren TG-Spiegel soll auf andere Risikofaktoren geachtet werden.
Diabetes mellitus	Ziel ist ein HbA1c-Wert von < 7 %

Tabelle 6: Risikofaktoren und deren therapeutischen Ziele zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen (23)

3.1 Risikoabschätzung und Therapieplanung

Liegt eine Hyperlipidämie vor, ist die Therapie entsprechend den bestehenden Risikofaktoren und dem kardiovaskulären Risiko anzupassen.

Um das kardiovaskuläre Risiko abschätzen zu können, stehen bereits diverse Risikoabschätzungssysteme zur Verfügung. In den europäischen Guidelines für das Management von Dyslipidämien wird die Verwendung von SCORE (siehe Abbildung 4) empfohlen, da es auf den Daten europäischer Kohortenstudien basiert und die europäische Population am besten repräsentiert.

Patientinnen und Patienten, auf die mindestens eine der nachfolgenden Punkte zutrifft, sind automatisch vom SCORE System ausgeschlossen:

- kardiovaskuläres Ereignis
- Diabetes mellitus Typ I oder II
- Chronische Nierenerkrankungen
- Familiäre Hypercholesterinämie
- Hohes individuelles Risikoprofil

Sie haben bereits zu Beginn ein sehr hohes bzw. hohes totales kardiovaskuläres Risiko. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist eine Intervention bei allen vorhandenen Risikofaktoren dringend notwendig.

Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das SCORE System zur 10-Jahres-Risikoabschätzung eines erstmalig auftretenden kardiovaskulären Ereignisses empfohlen. Dabei stehen Frauen und Männern jeweils zwei verschiedene Tabellen unter Berücksichtigung des Lebensortes (des Landes) zur Verfügung. (23)

In Österreich lebende Menschen zählen im Europavergleich zur niedrigen Risikogruppe (low cardiovascular disease (CVD) risk). Weitere Mitglieder dieser Gruppe sind unter anderem Deutschland, die Schweiz, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Zypern, Italien, Norwegen, Spanien, Schweden, Portugal, Slowenien und Großbritannien.

Im Gegensatz dazu zählen Bosnien und Herzegowina, Kroatien, Tschechien, Estland, Ungarn, Litauen, Montenegro, Marokko, Polen, Rumänien, Serbien, Slowakei, Tunesien und die Türkei zur hohen Risikogruppe.

Zur Gruppe mit extrem hohem Risiko, mehr als doppelt so hohes Risiko im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem Risiko, zählen unter anderem Albanien, Weißrussland, Bulgarien, Lettland, Moldawien und die Ukraine. (24)

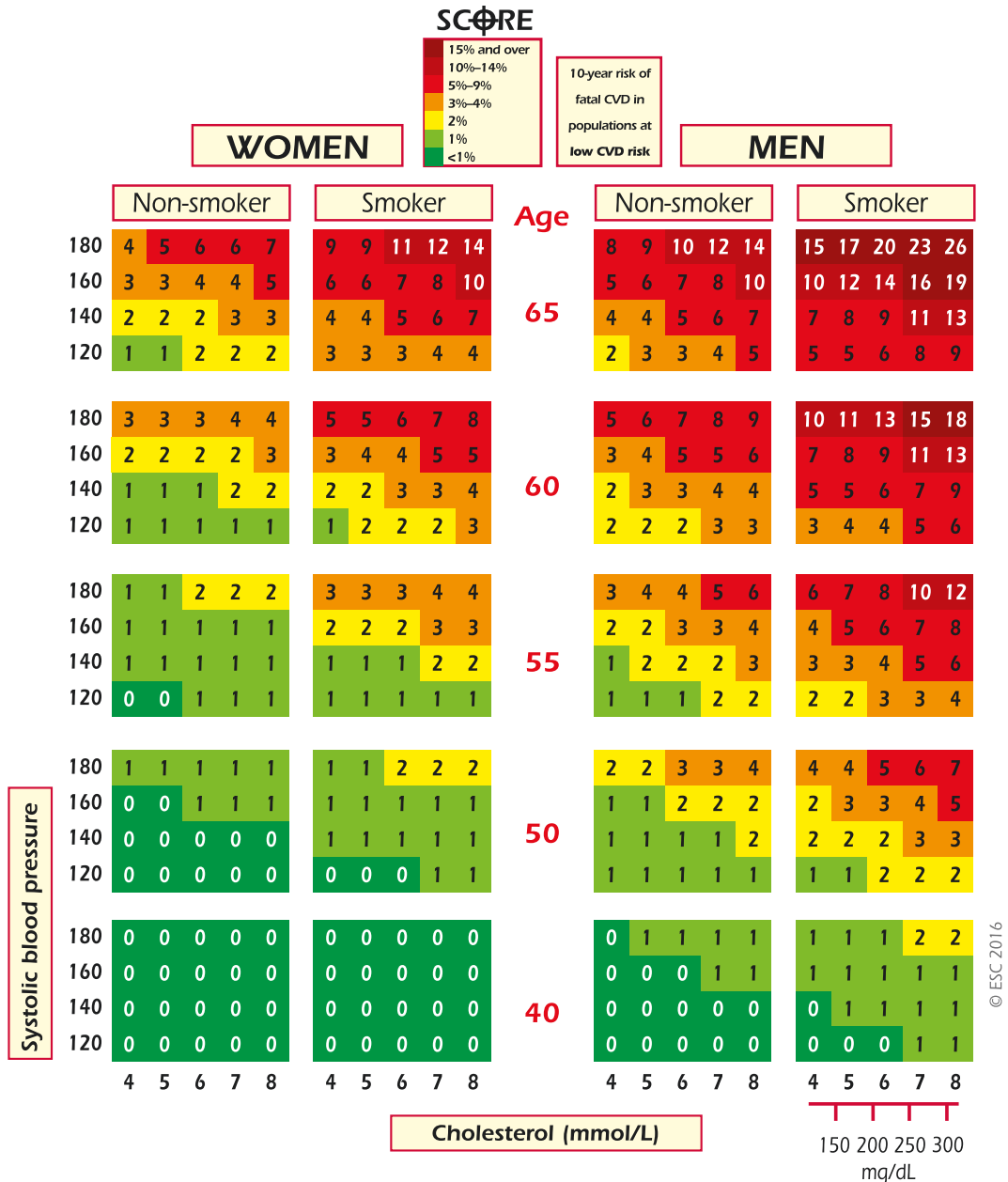


Abbildung 4: SCORE Tabelle zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (23)

Im SCORE System wird das Risiko eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses mit Hilfe von Alter, Geschlecht, Nikotin, systolischem Blutdruck und Gesamtcholesterin bestimmt. Das totale kardiovaskuläre Risiko (tödliche und nicht-tödliche Ereignisse), ist für Männer dreimal und für Frauen viermal höher als der aus der Tabelle abgelesene Wert. (23)

So ergibt sich zum Beispiel für eine 55-jährige Nichtraucherin mit einem Gesamtcholesterinspiegel von 300 mg/dL (ca. 7,7 mmol/L) und einem systolischen Blutdruck von 140 mmHg, ein totales kardiovaskuläres Risiko von 4 %. Angenommen, die Frau hätte auch noch LDL-Cholesterinwerte über 100 mg/dL, dann wäre entsprechend der

nachstehenden Tabelle (siehe Abbildung 5) eine lipidsenkende Therapie mit Lebensstilmodifikation und der eventuellen Einnahme von Medikamenten empfohlen.

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
≥1 to <5	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
≥5 to <10, or high-risk	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
≥10 or very high-risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention

Abbildung 5: Intervention entsprechend dem totalen kardiovaskulären Risiko und den LDL-Cholesterinwerten (23)

3.2 Lebensstilmodifikation

Lebensstilmodifikationen wie Ernährungsumstellung, regelmäßige körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion sind die ersten Maßnahmen, die bei erhöhten Blutfettwerten vom Arzt verordnet werden. Erst wenn Lebensstilmodifikationen zu keinem ausreichend zufriedenstellenden medizinischen Ergebnis führen, kommen Medikamente zum Einsatz.

3.2.1 Ernährung

Der Zusammenhang zwischen Ernährung und dem kardiovaskulären Risiko wurde bereits in vielen Studien untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien lassen vermuten, dass die Ernährung entweder direkt oder indirekt, über die Blutfettwerte, den Blutdruck oder den Blutzuckerspiegel, einen Einfluss auf die Atherogenese hat.

Bisher war es aufgrund von bekannten und unbekanntem Einflussfaktoren im Studiendesign nicht möglich, eine adäquate Aussage über den Zusammenhang eines einzelnen Ernährungsfaktors auf das kardiovaskuläre Risiko zu treffen. Stattdessen war es jedoch möglich, Ernährungsmuster genauer auf ein mögliches kardiovaskuläres Risiko zu untersuchen. Hierbei wurden vor allem die mediterrane und die Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Kost genauer unter die Lupe genommen.

Beide Diäten haben einen hohen Anteil an Obst, Gemüse und Vollkornprodukten, sowie einen regelmäßigen Konsum von Hülsenfrüchten, Nüssen, Fisch, Geflügel und fettarmen

Milchprodukten gemein. Auf den Konsum von Süßigkeiten, süßen Getränken und auf rotes Fleisch wird weitgehend verzichtet. Der Unterschied dieser beiden Diäten liegt hauptsächlich in der Verwendung von Olivenöl in der mediterranen Kost. Eine mediterrane Kost soll das kardiovaskuläre Risiko sogar um fast 30 % reduzieren. (23)

3.2.1.1 Einfluss von Nahrungsfetten auf das Lipidprofil

Den größten Einfluss auf die Steigerung des LDL-Cholesterinspiegels haben gesättigte Fettsäuren. Sie heben den LDL-Cholesterinspiegel um 0,8 – 1,6 mg/dL pro Gramm mit der Nahrung aufgenommener gesättigter Fettsäuren. Transfettsäuren haben in etwa den gleichen Effekt auf den LDL-Cholesterinspiegel. Der Unterschied zwischen den beiden Fettsäuren liegt darin, dass gesättigte Fettsäuren den HDL-Cholesterinspiegel erhöhen, während Transfette den HDL-Cholesterinspiegel sogar senken.

Würde 1 % der gesättigten Fettsäuren durch einfach ungesättigte oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden, dann würde der LDL-Cholesterinspiegel um ca. 1,6 mg/dL bzw. 2 mg/dL sinken. (23)

3.2.2 Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität

Patientinnen und Patienten mit normalem Körpergewicht (BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m²) sollten auf ausreichend Bewegung und eine gesunde Ernährung achten, damit sie ihr ideales Körpergewicht halten und so die erhöhten Blutfettwerte reduzieren können.

Übergewichtige Patientinnen und Patienten sollten ihre Ernährung umstellen, ausreichend Bewegung machen und ihr Gewicht reduzieren, um ihre erhöhten Blutfettwerte und ihr kardiovaskuläres Risiko zu senken. (25)

3.3 Nahrungsergänzungsmittel

Es ist mittlerweile eine breite Palette an Nahrungsergänzungsmitteln verfügbar, die Blutfettwerte im Blut senken sollen. Bis jetzt sind jedoch keine aussagekräftigen Studien über die Wirksamkeit dieser Substanzen vorhanden.

3.3.1 Omega-3-Fettsäuren

Die wichtigsten Omega-3-Fettsäuren sind die Eicosapentaensäure (EPA), die Docosahexaensäure (DHA) und die Alpha-Linolensäure (ALA). Die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren führt zu einer Senkung des Triglyceridspiegels durch Hemmung der VLDL-Produktion in der Leber und einer möglichen Steigerung des Chylomikronen-Katabolismus.

Die niedrigste wirksame Tagesdosis liegt bei 1 g/Tag und kann auf bis zu 4 g/Tag gesteigert werden. Je nach Ausgangswert ist eine Senkung des Triglyceridspiegels um bis zu 45 % möglich.

Die Einnahme von Omega-3-Fettsäure-Kapseln kann auch Nebenwirkungen verursachen. So haben die Kapseln einen fischigen Nachgeschmack und es kann zu gastrointestinalen Beschwerden mit Aufstoßen, Sodbrennen und Mundgeruch kommen.

Patientinnen und Patienten, die regelmäßig blutverdünnende Medikamente einnehmen, sollten vor der Einnahme von Omega-3-Fettsäuren einen Arzt zu Rate ziehen. (26)

3.3.2 Phytostanole und -sterole

Phytostanole und -sterole kommen in der Natur in kleinen Mengen in einer Reihe von Früchten, Gemüsearten, Nüssen, Samen, Hülsenfrüchten und anderen Pflanzen vor. Phytostanole sind die gesättigte Form der Phytosterole.

Mit der Nahrung aufgenommene Phytosterole und -stanole kämpfen mit dem Cholesterin um den Platz in den Mizellen. Das hat zur Folge, dass die Cholesterinaufnahme in die Darmzellen um bis zu 50 % reduziert wird.

In einer Doppelblindstudie konnte durch Supplementierung von Phytostanol zur bestehenden Statintherapie der LDL-Cholesterinspiegel um 17 % gesenkt werden. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollstudie nur 7 %.

Durch die Kombination von Phytosterol und Ezetimib konnte keine gesteigerte Wirkung erzielt werden.

Durch die Einnahme von Phytopharmaka kann es zu Übelkeit, Verdauungsproblemen, Blähungen, Durchfall und Verstopfungen kommen. (26)

3.3.3 Rotschimmelreis (Monacoline)

Der Rotschimmel ist ein Nebenprodukt der Fermentation von gekochtem Reis. Dabei hat man es besonders auf die Produktion von Monacolin K (Lovastatin) abgesehen. Dieses Monacolin K soll zu einer Senkung der TG- und LDL-Cholesterinspiegel führen. In zwei Doppelblindstudien konnte je nach Dosis des Lovastatin eine signifikante Wirkung erzielt werden.

Die am Markt erhältlichen Präparate enthalten deutlich unterschiedliche Mengen an Lovastatin.

Patientinnen und Patienten mit Statintherapie oder jene, die CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, sowie Patientinnen und Patienten, die an einer hepatischen oder renalen Unterfunktion leiden, sollten auf die Einnahme von Rotschimmelreis verzichten. (26)

3.3.4 Ballaststoffe

Mit der Nahrung aufgenommene verdauliche und unverdauliche Ballaststoffe sind für eine normale Darmfunktion unabdingbar.

Es wird vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen verdaulichen Ballaststoffen und dem Lipidstoffwechsel gibt. Verdauliche Ballaststoffe verstärken anscheinend die Ausschüttung von Gallensäuren, wodurch der hepatische Cholesterinspiegel gesenkt und vermehrt LDL-Rezeptoren exprimiert werden.

Die Dosis an Ballaststoffen sollte bis zur vollständigen Dosis langsam erhöht werden, um die Nebenwirkungen zu vermeiden. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst unter anderem Flatulenz, Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit. Weiters kann die gemeinsame Aufnahme anderer Medikamente durch die Ballaststoffe gestört werden. (26)

3.3.5 Sojaprotein

Die Wirkung des Sojaproteins beruht wahrscheinlich auf der Erhöhung der LDL-Cholesterin-Rezeptoren und damit wird die Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut in die Zellen erhöht, wodurch wiederum eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels bewirkt wird.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Sojaprodukten sind Magen-Darm-Beschwerden, Verstopfungen, Blähungen, Übelkeit und Schlafstörungen.

Aufgrund des möglicherweise östrogenen Effekts von Soja sollte eine Anwendung bei Brustkrebspatientinnen, Brustkrebspatienten und hormonwirksamen Malignomen vermieden werden. (26)

3.3.6 Mandeln

Bestimmte Nüsse, wie Mandeln oder Walnüsse, sind reich an ungesättigten Fettsäuren, Phytosterolen und Ballaststoffen. Einige Studien weisen darauf hin, dass es sinnvoll sein könnte, raffinierten Zucker durch Nüsse (Fette) zu ersetzen.

Jedoch sollte bei der Dosierung der Nüsse darauf geachtet werden nicht übermäßig viel davon zu essen, da sie trotz allem einen hohen Fettanteil aufweisen. (26)

3.3.7 Leinsamen

Leinsamen ist reich an Alpha-Linolensäure (ALA) und ballaststoffreichem Schleim. Der Wirkmechanismus auf die Lipidsenkung ist dabei noch nicht zur Gänze geklärt. Es wird vermutet, dass der ballaststoffreiche Schleim eine ähnliche Wirkung auf den Stoffwechsel hat, wie die verdaulichen Ballaststoffe.

Leinsamen ist in vielen verschiedenen Varianten als Nahrungsmittel in seiner rohen Form, gemahlen oder als Öl verfügbar.

Es sind nicht viele Studien über die Wirksamkeit und einer wirksamen Dosis vorhanden. Gleich wie die Ballaststoffe, sollte auch bei Leinsamen die Dosis langsam erhöht werden. Er hat in geringer Menge einen abführenden und in großer Menge einen verstopfenden Effekt auf den Darm.

Bei Patientinnen und Patienten, die regelmäßig blutverdünnende Medikamente einnehmen, kann Leinsamen einen gesteigerten Effekt verursachen und für Blutungen mitverantwortlich sein. (26)

3.3.8 Knoblauch

Es ist nicht bewiesen, wie Knoblauch zu einer Senkung des Cholesterinspiegels beiträgt. Eine Theorie zielt auf die organische Schwefelkomponente ab, die die hepatische Cholesterinbiosynthese der Leber und möglicherweise auch die HMG-CoA-Reduktase inhibieren soll.

Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen von Knoblauch sind Magendarmbeschwerden, übelriechender Atem und Körpergeruch.

Knoblauch führt zur Verstärkung einiger P450-Enzyme. Medikamente, die über diesen Stoffwechselweg metabolisiert werden, könnten in ihrer Bioverfügbarkeit beeinträchtigt sein. (26)

3.3.9 Policosanol

Policosanol wird aus Zuckerrohr gewonnen und soll die hepatische Cholesterinbiosynthese hemmen. Laut kubanischen Forschern ist die Wirkung von 10 mg Policosanol pro Tag, der Wirkung von 10 – 20 mg Statinen (Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Fluvastatin) pro Tag ähnlich. Fast alle über Policosanol veröffentlichten Studien wurden in Kuba durchgeführt und deren Evidenz ist fraglich. (26)

3.4 Medikamentöse Therapie

Erst wenn Lebensstilmodifikationen (wie Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität) zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis geführt haben, kommen Arzneimittel zum Einsatz. Die nachstehende Pyramide soll einen Überblick über die Vorgehensweise der Therapie geben.

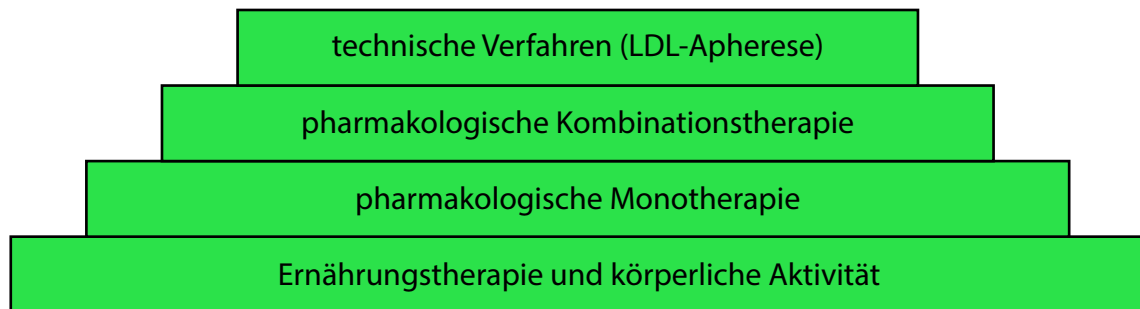


Abbildung 6: Stufentherapie von Fettstoffwechselstörungen (2)

Hierfür steht eine heterogene Gruppe mit verschiedenen Wirkmechanismen und Ansatzpunkten zur Verfügung.

Die folgende Abbildung (siehe Abbildung 7) soll einen Überblick über die Ansatzpunkte der derzeit erhältlichen Lipidsenker im Cholesterinkreislauf geben.

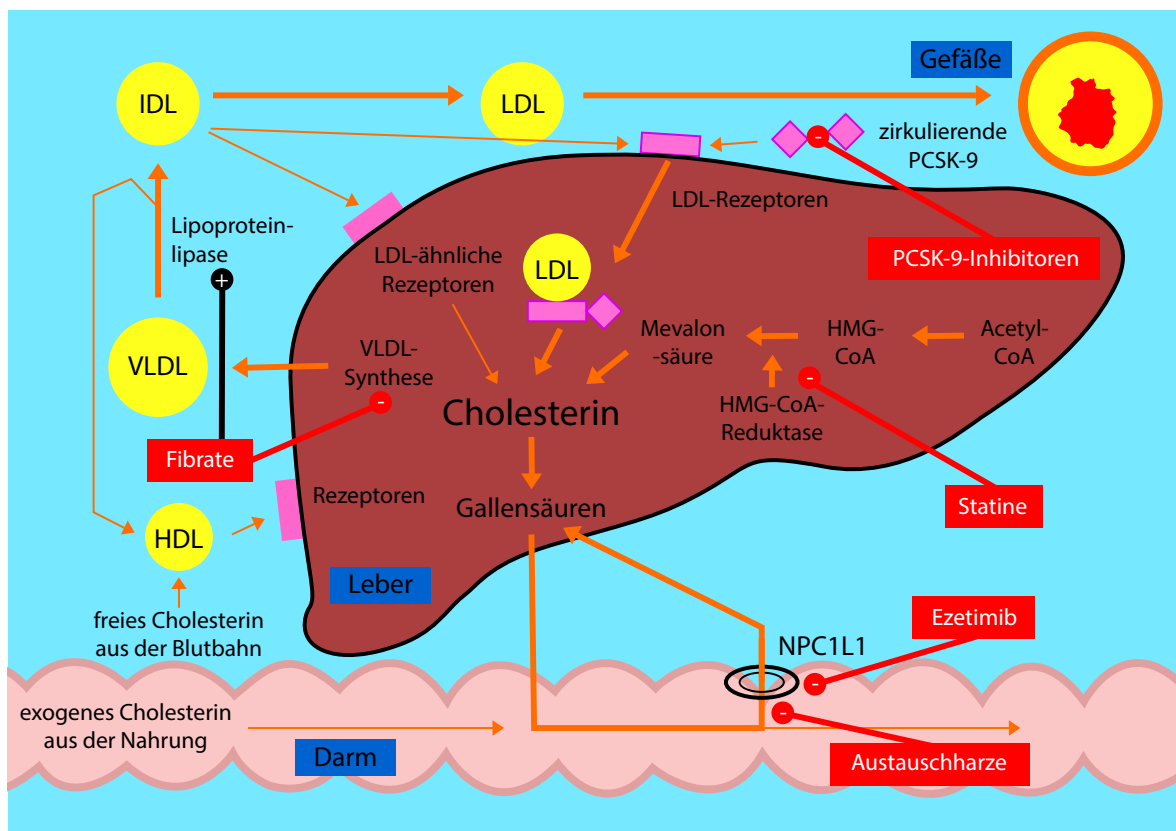


Abbildung 7: Wirkmechanismen der Lipidsenker (2)

3.4.1 Statine

Die Statine waren ein Nebenprodukt auf der Suche nach neuen Ansatzpunkten zur Hemmung von Bakterienwachstum, insbesondere zur Hemmung der HMG-CoA-Reduktase. Die HMG-CoA-Reduktase ist ein Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese.

Das erste Produkt mit dem Namen ML-236B zeigte bereits in niedriger Dosis eine sehr potente Wirkung. Interessanterweise konnte bereits in den Jahren zuvor in einem Forschungslabor in England eine identische Substanz mit dem Namen Compactin (siehe Abbildung 8) isoliert werden. Die Forschung an Compactin wurde aber aufgrund ihrer schlechten antibakteriellen Eigenschaft und ihrer Unwirksamkeit auf den Cholesterinspiegel bei Nagetieren eingestellt. Erst durch die Arbeit von Goldstein und Brown über die Wirkung von Compactin in menschlichen Zellen, wurde die Entwicklung der Statine vorangetrieben. Nach der Entwicklung von Lovastatin wurden die klinischen Studien für die beiden Substanzen aufgrund von Lymphomen bzw. Muskeltoxizität eingestellt. Wie es sich später herausstellte, treten diese Nebenwirkungen nur in sehr hohen Dosen auf. Mitte der 80er Jahre wurde die Arbeit wieder aufgenommen. Im Jahr 1987 kam das erste Präparat mit der Wirksubstanz Lovastatin auf den Markt. (27)

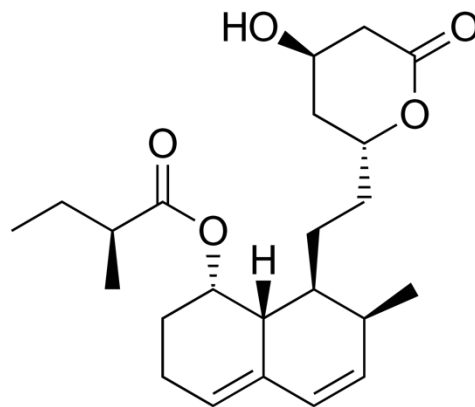


Abbildung 8: Strukturformel von Compactin (28)

3.4.1.1 Vertreter und Pharmakokinetik

Wie bereits im vorigen Kapitel besprochen, sind einige Statine mikrobiellen Ursprungs (Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin), während andere Statine heutzutage auch vollsynthetisch hergestellt werden (Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin).

Die lipophilen Substanzen unterliegen einem First-Pass-Effekt durch die Leber, wodurch ihre Bioverfügbarkeit auf 5 – 30 % der gegebenen Tagesdosis sinkt.

Damit tritt der gewünschte Effekt ein, dass sich die Wirkung der Statine auf die Leber beschränkt und gefährliche unerwünschte Nebenwirkungen, wie Myopathie und Rhabdomyolyse, verhindert werden. (27) (29)

Statin	Bioverfügbarkeit	Polarität	Empfohlene Tagesdosis
Pravastatin	18 %	hydrophil	10 – 40 mg
Lovastatin	5 %	lipophil	10 – 40 mg
Simvastatin	< 5 %	lipophil	10 – 40 mg
Fluvastatin	30 %	lipophil	80 mg in retardierter Form
Atorvastatin	12 %	lipophil	10 – 80 mg
Rosuvastatin	20 %	hydrophil	5 – 40 mg

Tabelle 7: Pharmakokinetik der Statine (27) (30)

Statine werden hauptsächlich durch das Cytochrom P450 System metabolisiert, mit der Ausnahme von Pravastatin und Rosuvastatin.

Die Einnahme der kurz wirksamen Statine sollte abends erfolgen, denn in der Nacht ist die hepatische Cholesterinbiosynthese am Größten. Nach sieben bis zehn Tagen ist das Wirkungsmaximum auf den LDL-Cholesterinspiegel erreicht. (27) (29)

3.4.1.2 Wirkmechanismus

Durch die HMG-CoA-Reduktase wird HMG-CoA zu Mevalonsäure umgewandelt. Die Mevalonsäure ist das Ausgangsprodukt der Cholesterinbiosynthese. (29)

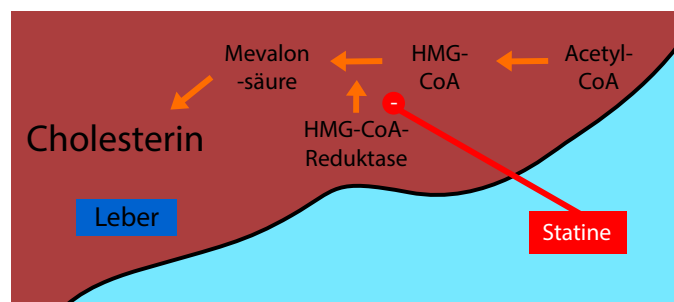


Abbildung 9: Wirkmechanismus der Statine (2)

Die Statine führen durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase zu einer verminderten Cholesterinbiosynthese und damit zu einer verminderten intrahepatischen Cholesterinkonzentration. In weiterer Folge kommt es zu einer erhöhten Expression von

LDL-Rezeptoren in der Leber, wodurch vermehrt Cholesterin in die Zellen aufgenommen wird. (27)

Die Senkung des LDL-Cholesterinspiegels ist nicht vom Ausgangswert, sondern von der Statindosis abhängig. So führt jede Verdopplung der Statindosis zu einer 6 % höheren LDL-Cholesterin-Senkung.

Durch die verminderte intrahepatische VLDL-Synthese kommt es auch zu einer mehr oder weniger guten Senkung der Triglyceride. Die Wirkung ist vom Ausgangswert abhängig und in der Regel weniger potent als die Wirkung auf den Cholesterinspiegel.

Ein weiterer Effekt ist die Steigerung des HDL-Cholesterinspiegels durch die vermehrte Synthese von Apolipoprotein-A1, einem Strukturprotein von HDL. (29)

Als Endresultat kommt es zu einer Senkung des LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyceridspiegels im Blut, sowie zu einer geringen Steigung des HDL-Cholesterinspiegels. (31)

3.4.1.3 Indikationen

Die Statine gelten als Mittel der Wahl bei Hypercholesterinämie, beziehungsweise bei Hyperlipidämien mit vorherrschender Hypercholesterinämie.

3.4.1.4 Nebenwirkungen

Die Statine sind nach wie vor der Goldstandard in der Lipidtherapie mit geringer Nebenwirkungsrate, wobei die Myopathie die häufigste Nebenwirkung darstellt. (32)

Grundsätzlich sind Statine im Allgemeinen gut verträglich, trotzdem können sowohl dosisabhängige als auch dosisunabhängige Nebenwirkungen auftreten. Unabhängig von der Tagesdosis, können z. B. gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Überempfindlichkeitsreaktionen und Hautausschläge auftreten.

Bei den dosisabhängigen Nebenwirkungen sind vor allem die Lebertoxizität und die Myopathie, als häufigste Nebenwirkung, zu nennen. Bei der Lebertoxizität kann es zu einem Anstieg der Serumtransaminasen oder zu einer cholestatischen Hepatitis kommen. Im schlimmsten Fall kann es im Rahmen einer Myopathie zu einer Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie und Nierenversagen kommen. (29) Zu den mit Abstand häufigsten Beschwerden im Zusammenhang mit Myopathien zählen jedoch Muskelschmerzen und Schmerzen des Bewegungsapparates. (32)

3.4.1.5 Kombinationsmöglichkeiten

Es ist möglich, bestimmte Medikamente miteinander zu kombinieren, damit deren Wirkung erhöht wird. Dies ist z. B. bei den Statinen der Fall. So können die Statine zur Verbesserung ihrer Wirkung mit Ionenaustauschern oder mit Ezetimib kombiniert werden.

Eine weitere Möglichkeit ist, Statine mit Fibraten zu kombinieren. Hier ist jedoch aufgrund der erhöhten Inzidenz einer Rhabdomyolyse Vorsicht geboten und nur unter strenger Indikationsstellung eine Kombination anzuraten. (31) Diese Nebenwirkung konnte vor allem bei der Kombination eines Statins mit Gemfibrozil beobachtet werden. Gemfibrozil inhibiert eine Reihe von Glucuronoyltransferasen, die eine reduzierte Ausscheidung und damit eine Kumulation des Statins nach sich zieht. Bei Fenofibrat konnte diese Eigenschaft nicht beobachtet werden. (33)

3.4.1.6 Wechselwirkungen

Medikamente, die eine Hemmung von CYP3A4 bewirken, blockieren den First-Pass-Effekt und führen damit zu einer höheren, gefährlichen Bioverfügbarkeit der Statine. Zu diesen Medikamenten zählen unter anderem Cyclosporin, Itraconazol, Grapefruit-Saft und Verapamil. (29)

Fluvastatin hemmt den Abbau von Phenytoin und führt dadurch zu einem um 1/3 erhöhten Phenytoinspiegel. Rifampicin beschleunigt den Abbau von Fluvastatin und hat somit eine verminderte Lipidsenkung zur Folge.

Fast alle Statine führen in Kombination mit oralen Antikoagulantien zu einer verstärkten Antikoagulation, jedoch fällt die Wirkung im Vergleich zu den Statinen gering aus. (2)

3.4.1.7 Kontraindikationen

Die Statine sind bei aktiven Lebererkrankungen oder erhöhten Leberenzymen (Aminotransferase) nicht indiziert. Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil der fetalen Steroid- und Zellmembranbiosynthese und deshalb sind Statine in der Schwangerschaft und in der Stillzeit ebenfalls nicht indiziert. Bei Patientinnen und Patienten mit erhöhten Glukosewerten oder erhöhtem HbA1c sind Statine aufgrund der Eigenschaft einen Diabetes mellitus auszulösen oder zu verschlechtern relativ kontraindiziert.

Bestimmte Medikamente (siehe Wechselwirkungen), die CYP3A4 inhibieren, können das Risiko einer statininduzierten Myopathie erhöhen und sind deshalb zu vermeiden. (34)

Grundsätzlich ist der Einsatz von Statinen auch bei Kindern nicht angezeigt. (2)

3.4.2 Fibrate

Die Geschichte der Fibrate beginnt in den frühen 1950er Jahren, als herausgefunden wurde, dass Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen erhöhte Lipidwerte im Blut aufweisen. Diese Tatsache wurde von Wissenschaftlern unabhängig voneinander mit verschiedenen Methoden bewiesen.

Zur selben Zeit berichtet ein Arzt in Frankreich über erkrankte Farmarbeiter, die vermehrt mit einem Insektizid in Berührung gekommen sind, das aus der Luft mit einem Flugzeug über die Felder ausgebracht wurde. Die erkrankten Farmarbeiter hatten erstaunlich niedrige Cholesterinwerte im Blut. Der Chemiker Jeff Thorp erkannte das Potential dieser Substanz und stellte ein Analog dieses Insektizids mit dem Namen Clofibrat (siehe Abbildung 10) her. (35)

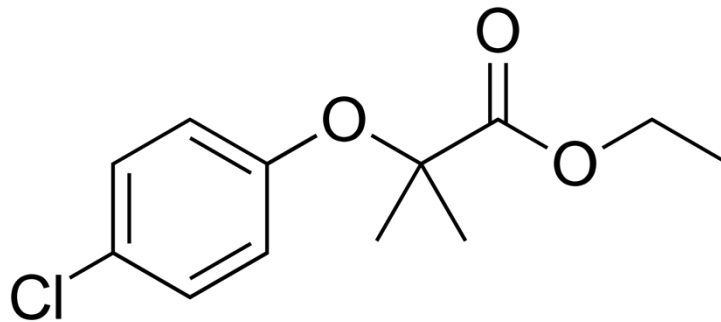


Abbildung 10: Strukturformel von Clofibrat (36)

Nach jahrelanger Forschung an Clofibrat war man der Meinung, dass es eine effektive Substanz zur Senkung des Cholesterinspiegels darstellt. In den 1960er Jahren wollte man dann den Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen mithilfe von Clofibrat klären.

Es wurde eine große WHO-Studie mit über 15000 Männern über einen Zeitraum von fünf Jahren durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie waren kontrovers mit einer Reduktion von kardialen Ereignissen und Bluthochdruck, führten aber gleichzeitig zu einer Erhöhung von nicht-kardialen Ereignissen. Clofibrat erhöhte auch das Auftreten von Gallensteinen und die damit verbundenen Cholezystektomien.

Damit war klar, dass Clofibrat nicht als Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen geeignet ist. Das Scheitern von Clofibrat führte letztendlich dazu, dass die Entwicklung anderer Fibrate und der so wichtigen Statine vorangetrieben wurde. (35)

3.4.2.1 Vertreter und Pharmakokinetik

Die heutigen Fibrate kommen sowohl als veresterte (Fenofibrat, Etofibrat), als auch als nicht veresterte Phenoxycarbonsäuren (Bezafibrat, Gemfibrozil) vor.

Fibrat	Bioverfügbarkeit	Empfohlene Tagesdosis
Bezafibrat	90	400 mg
Fenofibrat	75	250 mg
Etofibrat	nicht bewiesen	500 mg
Gemfibrozil	98	450 – 600 mg

Tabelle 8: Pharmakokinetik der Fibrate (29)

Fenofibrat und Etofibrat müssen zuerst in ihre wirksame Form (Fenofibrinsäure bzw. Clofibrinsäure) hydrolysiert werden. Die aktiven Substanzen Bezafibrat, Gemfibrozil, Fenofibrinsäure und Clofibrinsäure werden entweder metabolisch und/oder renal eliminiert. (29)

3.4.2.2 Wirkmechanismus

Die Fibrate wirken vorrangig als Agonisten des nukleären Transkriptionsfaktors PPAR α . PPAR α steht für „peroxisome proliferator-activated receptor- α “. Dieser Transkriptionsfaktor wird überwiegend in Leberzellen, Herz und im Skelettmuskel exprimiert. Die Aktivierung führt zu einer vermehrten Genexpression für bestimmte Proteine wie der Lipoproteinlipase, Fettsäuren-Transportproteine (FAT, FATP), Fettsäureoxidation und für Apolipoprotein-A1. (29)

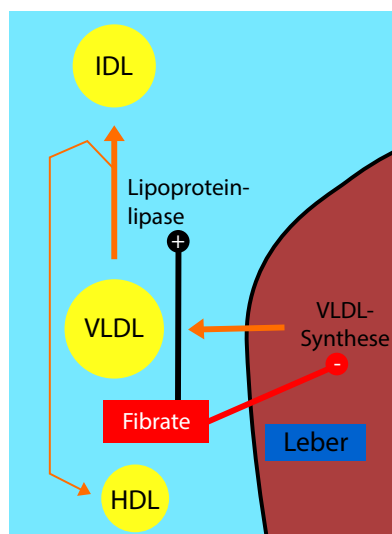


Abbildung 11: Wirkmechanismus der Fibrate (2)

Als Folge kommt es zu einer vermehrten Aufnahme von triglyceridreichen Chylomikronen und VLDL in den Zellen und einer vermehrten Synthese von HDL-Cholesterin. Fibrate führen durch diese Wirkung zu einer Senkung der Triglyceride und zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels im Blut.

Je höher der Ausgangswert des Triglyceridspiegels, desto höher ist die Wirkung der Fibrate. Weiters haben Fibrate gerinnungshemmende und fibrinolytische Eigenschaften. (29)

3.4.2.3 Indikationen

Die Fibrate haben die gleichen Indikationen wie die der Statine, jedoch ist ihre Wirkung jener der Statine unterlegen.

3.4.2.4 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Fibrate umfassen gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Leberfunktionsstörungen, Gallensteine (aufgrund der erhöhten Cholesterinausscheidung über die Galle), Myopathie und generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen. (29)

3.4.2.5 Kombinationsmöglichkeiten

Fibrate können mit Colestyramin, einem Ionenaustauscher, kombiniert werden. Jedoch sollte bei der Einnahme zwischen Colestyramin und den Fibraten ein Abstand von zwei Stunden eingehalten werden, da ansonsten die Aufnahme der Fibrate durch das Colestyramin gehemmt wird.

Wie bereits bei den Statinen erwähnt, können Fibrate mit Statinen kombiniert werden. Aufgrund der erhöhten Inzidenz einer Rhabdomyolyse ist jedoch Vorsicht geboten und nur unter strenger Indikationsstellung eine Kombination indiziert. (31) Gemfibrozil sollte bei der Kombination mit Statinen vermieden und stattdessen Fenofibrat bevorzugt werden. Die Fibrat-Statin-Kombination ist für alle Patientinnen und Patienten mit gemischter oder schwerer Dyslipidämie empfohlen. Jedoch sollte der Einsatz bei einer bereits bestehenden Nierenfunktionsstörung abgewogen werden, da die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Fibraten eine höhere Nierenschädigungsrate aufweist. (37) (38)

3.4.2.6 Wechselwirkungen

Fibrate haben eine starke Albuminbindung und können dadurch andere Pharmaka aus ihrer Plasmaeiweißbindung verdrängen. (2) Dies hat zur Folge, dass zum Beispiel der Abbau von

Sulfonylharnstoffen oder Cumarinen gehemmt wird und damit eine Kumulation der Substanzen mit nachfolgender Wirkungsverstärkung eintritt. (29)

Die Dosis der Antikoagulanzen sollte daher um 25 – 33 % gesenkt werden, um die Prothrombin-Zeit und die INR auf dem gewünschten Level zu halten und Blutungskomplikationen zu vermeiden. (38)

Bei der gleichzeitigen Gabe von Fenofibrat mit Cyclosporin oder anderen nephrotoxischen Substanzen ist aufgrund der gesteigerten potentiellen Nierenschädigung Vorsicht geboten. (39)

Wie schon erwähnt, ist bei der Kombination von Fibraten mit Statinen aufgrund der erhöhten Inzidenzrate einer Rhabdomyolyse Vorsicht geboten. Eine Kombination ist nur unter strenger Indikationsstellung in Erwägung zu ziehen. (31)

3.4.2.7 Kontraindikationen

Als Kontraindikationen für Fibrate gelten vor allem schwere Lebererkrankungen und Nierenfunktionsstörungen. Weiters ist die Einnahme von Fibraten in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. (31)

Die Anwendung bei Kindern ist aufgrund unzureichender Erfahrungen kontraindiziert. (2)

3.4.3 PCSK9-Inhibitoren

Die Geschichte der PCSK9-Inhibitoren begann im Jahr 2003 mit der Entdeckung eines dritten Gens, das eine Schlüsselrolle im Cholesterinmetabolismus spielen soll. Dieses Gen hat den Namen Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9). (40)

PCSK-9 wird hauptsächlich im endoplasmatischen Retikulum in der Leber gebildet, kommt aber auch in geringeren Mengen im zentralen Nervensystem, im Darm, in den Nieren und auch im Endothel, den glatten Muskelzellen oder Makrophagen verschiedenster Zellen vor. Genmutationen im PCSK9-Gen können je nach Variante entweder einen erhöhten oder niedrigen LDL-Cholesterinspiegel zur Folge haben. Es können sowohl Gain-of-function-Mutationen (Erhöhung), sowie auch Loss-of-function-Mutationen (Senkung) auftreten. (41)

3.4.3.1 Vertreter und Pharmakokinetik

Monoklonale Antikörper sind hochspezifische Antikörper, die genau auf ein Ziel, wie zum Beispiel ein Protein, gerichtet sind. Paul Ehrlich legte den theoretischen Grundstein für die Verwendung von Antikörpern als Pharmaka. Seither liegt ein enormes Interesse auf der Verwendung dieser Antikörper als medizinische Therapie verschiedener Krankheiten.

Monoklonale Antikörper werden subkutan verabreicht, da ihre orale Bioverfügbarkeit verschwindend gering wäre. Der Abbau erfolgt entweder an das Antigen gebunden über Lysosomen oder unspezifisch über Phagozyten und Endothelzellen des endoplasmatischen Retikulums. Dadurch haben monoklonale Antikörper kaum eine Interaktion mit der Leber oder den Nieren.

Durch intensive Entwicklungsarbeit sind heute zwei effektive monoklonale Antikörper gegen PCSK-9 auf dem Markt. Alirocumab und Evolocumab binden selektiv PCSK-9 und verhindern dadurch deren Wirkung auf die LDL-Rezeptoren und führen so zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut. (41) (42)

PCSK9-Hemmer	Applikation	Dosis	Halbwertszeit	Bioverfügbarkeit
Alirocumab	Subkutan, alle 2 Wochen	75 – 150 mg	17 – 20 Tage	Ca. 85 %
Evolocumab	Subkutan, alle 2 oder 4 Wochen	2 Wochen: 140mg 4 Wochen: 420mg	11 – 17 Tage	Ca. 72 %

Tabelle 9: Pharmakokinetik der PCSK-9 Inhibitoren (41)

In einer durchgeführten Langzeitstudie führte die zusätzliche Gabe von Alirocumab bei einer bestehenden Statintherapie zu einer Senkung des LDL-Cholesterins um weitere 62 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe. (43)

Die Kombination mit Evolocumab führte zu einem ähnlichen Ergebnis, einer Senkung des LDL-Cholesterins um 59 % gegenüber der Placebo-Gruppe. (44)

Bococizumab wurde aufgrund von Resistenzentwicklungen gegen den Antikörper sowie aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate eingestellt. (41)

3.4.3.2 Wirkmechanismus

LDL-Rezeptoren sind in den verschiedensten Geweben für die Aufnahme von cholesterinreichem LDL in die Zellen verantwortlich. Nachdem das LDL an den LDL-Rezeptor bindet, wird der LDL-LDLR-Komplex durch eine Clathrin-vermittelte Endozytose in das Zellinnere verlagert. Im Inneren des Endosoms herrscht ein niedriger pH-Wert, weshalb sich das LDL vom LDL-Rezeptor wieder löst. Nach der Spaltung wird das LDL zum Abbau in das Lysosom, der LDL-Rezeptor wieder zurück an die Zelloberfläche transportiert.

PCSK-9 kann sich an den LDL-LDLR-Komplex binden und die Clathrin-vermittelte Endozytose einleiten. PCSK-9 hat eine höhere Affinität zum LDL-Rezeptor als LDL, wodurch das LDL abgespalten wird und ein PCSK-9-LDLR-Komplex entsteht. Der neu entstandene PCSK-9-LDLR-Komplex wird zum Abbau ebenfalls in das Lysosom transportiert. Dadurch wird die Rückkehr des LDL-Rezeptors an die Zelloberfläche verhindert.

PCSK-9 steuert somit durch die Internalisierung und den Abbau von LDL-Rezeptoren der Zelloberfläche die LDL-Cholesterinaufnahme in die Zellen. Weniger LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche bedeuten einen höheren Cholesterinspiegel im Blut. (40)

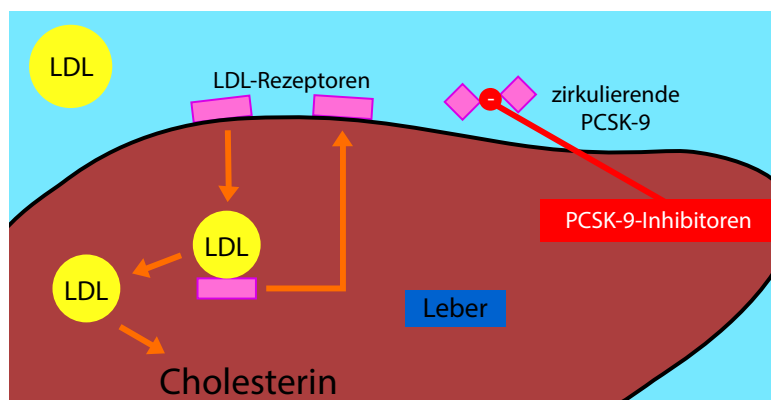


Abbildung 12: Wirkmechanismus der PCSK-9-Inhibitoren (2)

3.4.3.3 Indikationen

Der Einsatz der am Markt erhältlichen PCSK-9-Inhibitoren unterliegt aufgrund der hohen Kosten der Behandlung einer strengen Indikationsstellung. So kommen sie als First-Line-Therapie nur bei der (homozygoten) familiären Hypercholesterinämie, bei unzureichender Cholesterinsenkung unter Statinen und bei Statinunverträglichkeit oder -kontraindikation zum Einsatz. (2)

3.4.3.4 Nebenwirkungen

In einer Vergleichsstudie zwischen Alirocumab und einem Placebo musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen bei 7,2 % der Patientinnen und Patienten in der Alirocumab- und bei 5,8 % in der Placebo-Kohorte abgebrochen werden.

Sowohl in der Alirocumab- als auch in der Placebo-Kohorte sind Entzündungen an der Injektionsstelle, Myalgie, sowie neurokognitive und ophthalmologische Ereignisse aufgetreten. Weiters ist die Rate von Neuerkrankungen oder Verschlechterungen eines Diabetes mellitus in der Placebo-Kohorte (2,0 %) etwas höher als in der Alirocumab-

Kohorte (1,8 %). Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen war in der Alirocumab-Kohorte ebenfalls geringer (4,6 %) als in der Placebo-Kohorte (5,1 %). (43)

In einer Vergleichsstudie zwischen Evolocumab und einem Placebo musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen bei 1,6 % der Patientinnen und Patienten in der Evolocumab- und bei 1,5 % in der Placebo-Kohorte abgebrochen werden.

Sowohl in der Alirocumab- als auch in der Placebo-Kohorte sind Entzündungen an der Injektionsstelle (2,1 % vs. 1,6 %), allergische Reaktionen (3,1 % vs. 2,9 %), Myalgie (5 % vs. 4,8 %), Rhabdomyolyse (0,1 % vs. 0,1 %), Katarakt (1,7 % vs. 1,8 %), neu aufgetretener Diabetes mellitus (8,1 % vs. 7,7 %) und neurokognitive Ereignisse (1,6 % vs. 1,7 %) aufgetreten. (44)

Ein Anstieg der Aminotransferasen und der Kreatinintransferase konnte weder bei Alirocumab noch bei Evolocumab beobachtet werden. (43) (44)

3.4.3.5 Kombinationsmöglichkeiten

Die Anwendung von Alirocumab erfolgt in Kombination mit einem Statin oder zusätzlich zu einer bereits bestehenden Statin-Kombination als drittes lipidsenkendes Präparat.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer Statinunverträglichkeit erfolgt die Anwendung alleine oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Präparaten. (45)

Die Anwendung von Evolocumab erfolgt gleich wie bei Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder zusätzlich zu einer bereits bestehenden Statin-Kombination als drittes lipidsenkendes Präparat. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Statinunverträglichkeit kann Evolocumab auch als Monotherapie verabreicht werden. (46)

3.4.3.6 Wechselwirkungen

Auch andere Lipidsenker haben direkt oder indirekt einen Einfluss auf den PCSK-9-Spiegel im Serum. So führt zum Beispiel Pravastatin zu einer 39 %-Erhöhung von PCSK-9 im Serum, während die Nikotinsäure zu einer Reduzierung von PCSK-9 im Serum führt. (47)

Lipidsenker	Subklasse	Einfluss auf PCSK-9
Statine	Atorvastatin	10 mg, +19 %
		80 mg, +46 %
	Simvastatin	+ 16 – 68 %
	Pravastatin	+ 39 %
Ezetimib		Keinen Einfluss
Fibrate	Fenofibrat	+ 67 %
	Bezafibrat	+ 40 %
Fettsäuren	Omega 3	– 16,1 %
Nikotinsäure		– 13 %
Nahrungsergänzungsmittel	Rotschimmelreis	+ 56 – 70 %

Tabelle 10: Einfluss anderer Lipidsenker auf PCSK-9 (47)

3.4.3.7 Kontraindikationen

Alirocumab und Evolocumab sind während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht zugelassen, da sie diesbezüglich noch nicht ausreichend erforscht wurden. Der Übertritt der Substanzen über das Blut von der Mutter zum Kind konnte in Tierstudien bereits nachgewiesen werden, wobei jedoch kein schädlicher Effekt für das Kind beobachtet werden konnte. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch unklar, ob Alirocumab oder Evolocumab über die Muttermilch übertragen werden, weshalb stillende Mütter das Medikament während der Stillzeit absetzen oder auf das Stillen verzichten sollten.

Bei einer bekannten allergischen Reaktion sind Alirocumab als auch Evolocumab kontraindiziert. (48) (49)

3.4.4 Ezetimib

Die Entwicklung von Ezetimib basiert auf der Suche nach wirksamen Inhibitoren der Cholesterinaufnahme im Darm. Die Erstzulassung von Ezetimib in den USA erfolgte vor der Klärung des genauen Wirkmechanismus. (50) Erst im Jahr 2004, zwei Jahre nach der Erstzulassung, konnte mit der Entdeckung eines menschlichen Steroltransportproteins, dem Niemann-Pick C1-like 1 Protein (NPC1L1), der molekulare Wirkmechanismus geklärt werden. NPC1L1 wird an der apikalen Zelloberfläche der Enterozyten und der Hepatozyten exprimiert. (51)

Patientinnen und Patienten mit Mutationen im NPC1L1-Gen haben niedrigere LDL-Cholesterinspiegel im Blut und ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko. (52)

3.4.4.1 Vertreter und Pharmakokinetik

Ezetimib ist als Monopräparat oder als fixes Kombinationspräparat mit einem Statin am Markt erhältlich und wird oral verabreicht. Ezetimib führt aufgrund der Hemmung der Cholesterinaufnahme im Darm zu einer gesteigerten Cholesterinbiosynthese in der Leber. Durch die Kombination mit einem Statin wird die endogene Cholesterinbiosynthese zusätzlich gehemmt. (50) (53)

In einer Metaanalyse mehrerer Studien konnte in der Ezetimib-Kohorte eine LDL-Cholesterinsenkung um 18,5 % gegenüber der Placebo-Kohorte erhoben werden. Weiters konnte eine HDL-Steigerung (3 %), eine Senkung von Triglyceriden (8 %) und eine Reduktion des Gesamtcholesterins (13 %) als additive Effekte in der Ezetimib-Kohorte beobachtet werden. In Vergleichsstudien konnte eine potentere Wirkung von Kombinationstherapien (Ezetimib und Statin) gegenüber Monotherapien (Ezetimib oder Statin) nachgewiesen werden. (51)

3.4.4.2 Wirkmechanismus

Das zirkulierende Cholesterin im Blut ist die Summe von zwei verschiedenen Cholesterin-Quellen im Körper. Einerseits produziert die Leber und peripheres Gewebe Cholesterin (endogenes Cholesterin), andererseits wird Cholesterin über die Darmzellen aufgenommen (exogenes Cholesterin). Über die Darmzellen aufgenommenes Cholesterin stammt zu einem Viertel aus der Nahrung und zu drei Vierteln aus Cholesterin, das von der Leber über die Galle in den Darm abgegeben wird.

Ist der Cholesterinspiegel im Darmlumen hoch, wird dies durch das NPC1L1-Protein mit seinem Sensor an der Zelloberfläche registriert und das Cholesterin gebunden. Der AP2-Clathrin-Komplex bindet den Cholesterin-NPC1L1-Komplex und bildet ein Vesikel, der durch Endozytose die Aufnahme des Cholesterins in die Darmzelle auslöst. In der Darmzelle wird der Vesikel dann durch Mikrofilamente ins Endomembransystem transportiert und gespeichert. Sinkt der Cholesterinspiegel in der Zelle, dann wird im Endomembransystem gespeichertes NPC1L1 zurück an die Zelloberfläche transportiert, um neues Cholesterin zu binden.

Ezetimib verhindert die Aufnahme von Cholesterin aus dem Darmlumen durch die Blockierung des NPC1L1-Proteins. Der genaue Mechanismus dahinter ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. (51)

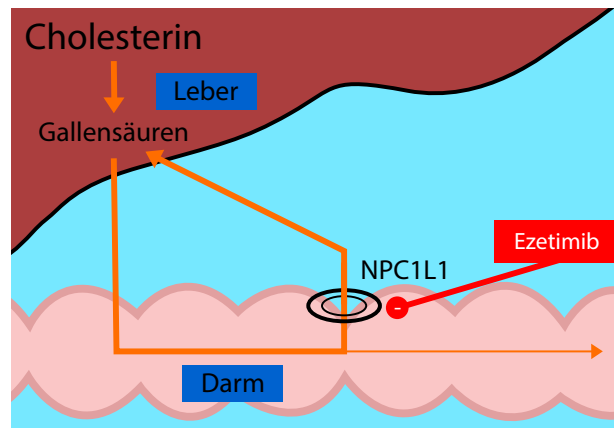


Abbildung 13: Wirkmechanismus von Ezetimib (2)

3.4.4.3 Indikationen

Die Anwendung von Ezetimib erfolgt bei Hypercholesterinämie und wird bevorzugt in Kombination mit Statinen verwendet. (2)

3.4.4.4 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Durchfall, Gelenkschmerzen und Halsschmerzen. Myalgie und Transaminaseerhöhung kann in Kombination mit Statinen auftreten, aber kaum bei einer Monotherapie mit Ezetimib. (2) (54)

3.4.4.5 Kombinationsmöglichkeiten

Es ist möglich Ezetimib mit Statinen zu kombinieren. In einer Doppelblindstudie konnte eine signifikant höhere Senkung bei der Kombinationstherapie (Ezetimib 10 mg und Statin (40 oder 80 mg) gegenüber der Monotherapie (nur Statin (40 oder 80 mg) trotz Verdopplung der Dosis auf 80 mg beobachtet werden (21 – 27 % gegenüber 7 %). (51)

3.4.4.6 Wechselwirkungen und Kontraindikationen

In Verbindung mit einem Statin ist die Anwendung bei aktiver Lebererkrankung, unerklärbarem Transaminasenanstieg und in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei einer Monotherapie ist eine Dosisanpassung bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig.

Bei bestehenden moderaten bis schweren Leberfunktionsstörungen ist die Anwendung von Ezetimib nicht empfohlen und in Kombination mit Statinen kontraindiziert. (51)

3.4.5 Anionenaustauschharze

Anionenaustauschharze sind nicht resorbierbare basische Substanzen, die Gallensäuren im Darm binden können. (2)

3.4.5.1 Vertreter und Pharmakokinetik

Zu den Vertretern der Anionenaustauschharze zählen Colestyramin und Colesevelam. Der dritte Vertreter Colestipol ist nicht mehr erhältlich. (2)

Colestyramin wird als Chloridsalz oral verabreicht und tauscht das Chlorid mit Gallensäuren, wodurch die Gallensäuren irreversibel gebunden werden und deren Wiederaufnahme durch Darmzellen nicht mehr möglich ist.

Weiters konnte in Studien gezeigt werden, dass das Colestyramin zu 100 % ausgeschieden und nicht in die Zellen aufgenommen wird. (55)

3.4.5.2 Wirkmechanismus

Die Anionenaustauschharze stören den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren, indem sie die Gallensäuren im Darm binden und somit deren Wiederaufnahme in die Darmzellen verhindern. Ein Resultat daraus ist die zunehmende Gallensäureproduktion in der Leber, um dem Verlust von Gallensäuren entgegenzusteuern. Durch diese Wirkung wird mehr Cholesterin über die Galle in Form von Gallensäuren ausgeschieden.

Weiters wird vermehrt Cholesterin durch die Zunahme der LDL-Rezeptoren in die Leberzellen aufgenommen. Durch diese beiden Mechanismen wird vermehrt Cholesterin in die Leberzellen aufgenommen und über den Darm ausgeschieden. Dadurch sinkt der LDL-Cholesterinspiegel im Blut. (31)

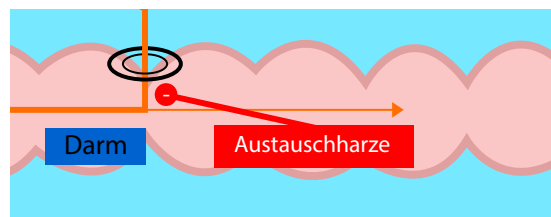


Abbildung 14: Wirkmechanismus der Austauschharze (2)

3.4.5.3 Indikationen

Die Anwendung erfolgt bei Hypercholesterinämie, wenn eine Statinunverträglichkeit besteht bzw. der Statineffekt nicht ausreichend ist. Außerdem kann Colestyramin bei einer Digitalisintoxikation zur Anwendung kommen. (2)

Eine weitere Anwendung von Colestyramin erfolgt bei Pruritus mit partiellem Gallengangsverschluss. Der Pruritus entsteht durch die Ablagerung von Gallensäuren in der Haut. Bei einem partiellen Verschluss kann noch ein gewisser Teil der Gallensäuren in den Darm abgegeben werden. Dieser Teil würde ohne Bindung durch Colestyramin fast nahezu vollständig wieder in die Darmzellen aufgenommen werden und den Pruritus verschlimmern. (55)

3.4.5.4 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen können vor allem gastrointestinale Beschwerden auftreten. Hierzu zählen vor allem Obstipation, Übelkeit und Steatorrhoe bei hoher Dosierung. Obstipation tritt in 50 % der Fälle bei der Anwendung von Colestyramin auf. Weiters ist ein geringer Anstieg der alkalischen Phosphatase, der Transaminasen und der Triglyceride möglich. Letzteres resultiert aus der vermehrten VLDL-Synthese. (2)

3.4.5.5 Kombinationsmöglichkeiten

Eine Kombination mit Statinen ist möglich und verbessert das Wirkprofil auf den Cholesterinspiegel. (31)

3.4.5.6 Wechselwirkungen

Colestyramin kann einen großen Einfluss auf die Resorption saurer Arzneimittel haben. Dazu gehören zum Beispiel die Cumarinderivate, die Penicilline und die Schilddrüsenpräparate. Weiters kann die Resorption der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K gestört sein. Deshalb sollten andere Arzneimittel immer im Abstand von zwei Stunden zu Colestyramin eingenommen werden. (2) (31)

3.4.5.7 Kontraindikationen

Bei bestehendem Ileus und Gallengangsverschluss sind Austauschharze kontraindiziert. Weiters ist die Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund der Resorptionsstörung fettlöslicher Vitamine bedingt kontraindiziert. Die Anwendung in der Stillzeit ist kontraindiziert. Die Anwendung bei bestehenden entzündlichen Darmerkrankungen, Obstipation und schweren Motilitätsstörungen ist abzuwägen. (2) (31)

3.4.6 Nikotinsäure

Das Vitamin B3 (Niacin) wurde seit 1955 verwendet und war das älteste lipidsenkende Medikament am Markt. Es wurde alleine oder vor allem in Kombination mit Statinen angewandt, um das Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL- und VLDL-Spiegel im Blut zu senken. Niacin war das potenteste Pharmakon, um den HDL-Cholesterinspiegel zu steigern. Niacin wird in den Mitochondrien durch chemische Vorgänge und mit Hilfe von Nicotinamid in seine aktiven Formen NAD und NADP umgewandelt. (56)

In der kardiovaskulären Endpunktstudie ergibt sich kein zusätzlicher Nutzen zu den Statinen, weshalb das Präparat nicht mehr im Handel erhältlich ist. (2)

3.4.6.1 Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der Nikotinsäure beruht auf der Hemmung der Lipolyse mit Hemmung der Triglycerid-Synthese in der Leber. (2)

3.4.6.2 Nebenwirkungen

Erhebliche Nebenwirkungen von Niacin sind Flushsymptomatik durch Vasodilatation, Schwindel, Juckreiz, Übelkeit und Erbrechen. (2)

3.4.6.3 Kombinationsmöglichkeiten

Eine Kombination von Niacin mit Laropiprant (Prostaglandin-Antagonist) schwächt die Flushsymptomatik ab. (2)

3.4.6.4 Kontraindikationen

Niacin ist bei Patientinnen und Patienten mit aktivem peptischem Ulkus sowie aktiven Lebererkrankungen oder erhöhten Transaminase-Werten kontraindiziert. Weiters ist Niacin bei bekannten allergischen Reaktionen auf die Substanz oder bei arteriellen Blutungen kontraindiziert. (56)

4 Ausblick

Mithilfe der Genomforschung und der Mendelschen Randomisierung konnten viele neue molekulare Ansatzpunkte für Lipidsenker entdeckt werden, deren vielversprechenden Pharmaka sich in den verschiedensten Entwicklungsstufen befinden. (57)

Name	Angriffspunkt	Indikation	Biochemischer Effekt
Lomitapide	MTP	Homozygote FH	LDL-C ↓, TG ↓
Mipomersen	ApoB	Homozygote FH	LDL-C ↓
AAV8.TBG.hLDLR	LDL-R	Homozygote FH	LDL-C ↓
Bempedoic acid	ACL	Hypercholesterinämie	LDL-C ↓
Gemcabene	Nicht bestimmt	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie	LDL-C ↓, TG ↓
Inclisiran	PCSK-9	Heterozygote FH	LDL-C ↓
Volanesorsen	ApoC3	Familiäres Chylomikronensyndrom	TG ↓
CSL-112	ApoA1	Niedriges HDL-Cholesterin	HDL-C ↑

Tabelle 11: Neue Therapie-Entwicklungen für Dyslipidämien (Auszug) (57)

Zum Beispiel hemmt Lomitapid das mikrosomale Triglycerid-Transferprotein (MTP). MTP ist für den Zusammenbau von Chylomikronen, VLDL und LDL verantwortlich.

Mipomersen bindet spezifisch an die mRNA-Sequenz, die für Apolipoprotein-B kodiert. Dadurch wird die Translation von Apolipoprotein-B gehemmt, woraus eine verminderte Konzentration der Apolipoprotein-B beinhaltenden Lipoproteinen folgt. (57)

5 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer umfassenden, systematischen Literaturrecherche mit dem Ziel, einen Überblick über die breite Masse der Fettstoffwechselstörungen und deren therapeutische Ansätze zu geben.

Es wurde relevante Literatur aus Lehrbüchern und Fachzeitschriften als Quelle genutzt. Medizinische Fachzeitschriften wurden vor allem mit Hilfe von wissenschaftlichen Internetdatenbanken, wie PubMed und Google Scholar gesucht. Hierzu wurden Schlagwörter wie „lipoproteinemia“, „hyperlipidemia“, „primary lipidemia“, „dyslipidemia“, „hypercholesterolemia“, „familial hypercholesterolemia“ sowie „lipid therapy“ und Medikamentennamen für die Suche verwendet.

6 Diskussion

Dyslipidämien sind Störungen, die durch eine veränderte Konzentration der Lipoproteine im Serum zu Folgekrankheiten führen. Sie können neben dem Bluthochdruck ursächlich für die Entstehung der Arteriosklerose und den damit verbundenen Komplikationen wie z. B. KHK und Herzinfarkt, pAVK und Schlaganfall verantwortlich sein.

Es werden primäre und sekundäre Fettstoffwechsel unterschieden, deren Einteilung für die weitere Therapie wichtig ist. Primäre Fettstoffwechselstörungen unterscheiden sich anhand ihrer Lipoproteinklassen voneinander. Die häufigste Form ist die familiär kombinierte Hyperlipidämie. Den primären Formen liegen Genmutationen zugrunde, die für die verschiedenen Lipoproteine kodieren und dadurch deren Wirkung beeinflussen.

Die sekundären Fettstoffwechselstörungen treten als Begleiterscheinung diverser anderer Grunderkrankungen auf. Die häufigsten Erkrankungen, die Fettstoffwechselstörungen zur Folge haben, sind das Metabolische Syndrom, Adipositas und Diabetes mellitus II.

In der Praxis werden jedoch für die Diagnostik nur vier Parameter im Labor bestimmt und eine vereinfachte Einteilung der Fettstoffwechselstörungen herangezogen. So wird nur zwischen einer Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, einer gemischten Hyperlipoproteinämie und einer HDL-Erniedrigung unterschieden.

Entsprechend den Leitlinien wird bei Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Hyperlipidämie das SCORE-System zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos herangezogen. Mithilfe dieses kardiovaskulären Risikos und den im Labor bestimmten LDL-Cholesterinwerten kann dann die entsprechend notwendige Intervention abgeleitet werden.

Die Therapie von Fettstoffwechselstörungen beruht auf einem Stufenschema. So kommt zu allererst eine Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität zur Senkung der Blutfettwerte zur Anwendung. Erst wenn die Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität zu keinem ausreichend wirksamen Ergebnis führen, kommt zusätzlich eine pharmakologische Therapie zum Einsatz.

Neben Pharmaka sind auch Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt erhältlich, die blutfettsenkende Eigenschaften aufweisen sollen. Hierzu zählen Omega-3-Fettsäuren, Phytostanole und -sterole, Rotschimmelreis, Sojaprotein, Leinsamen und viele mehr. Deren Wirksamkeit konnte in diversen Studien jedoch nur teilweise oder nicht nachhaltig bewiesen werden. Bei der pharmakologischen Therapie sind die wichtigsten und am häufigsten

eingesetzten Vertreter die Statine. Sie bewirken durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase eine erhebliche LDL-Cholesterin-Senkung.

Die zweite Gruppe, die Fibrate, aktivieren als Agonisten einen bestimmten Transkriptionsfaktor. Dieser Transkriptionsfaktor führt zur vermehrten Synthese von Lipoproteinlipase, verschiedenste Fettsäure-Transportproteine und Apolipoprotein-A1. Als Folge kommt es zu einer vermehrten Aufnahme von triglyceridreichen Chylomikronen und VLDL in die Zellen, wodurch es zu einer Senkung des Triglyceridspiegels und einer Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels kommt. Ihre Wirkung ist jedoch denen der Statine unterlegen, weshalb sie nur als zweite Wahl bzw. in Kombination zum Einsatz kommen.

Die dritte Gruppe, die PCSK-9-Inhibitoren, sind eine relativ neue Entwicklung. Sie hemmen als monoklonale Antikörper PCSK-9 im Blut, indem sie PCSK-9 binden und damit inaktivieren. PCSK-9 bindet an LDL-Rezeptoren und löst eine Endozytose des gebundenen Rezeptors aus. Dadurch führt PCSK-9 zu einer Verminderung der LDL-Rezeptoren an den Zelloberflächen, eine verminderte Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut ist die Folge. Die Inaktivierung von PCSK-9 führt zu einer potenten LDL-Cholesterin-Senkung. Aufgrund der noch relativ hohen Kosten sind sie den Statinen unterlegen und kommen nur in Ausnahmefällen und bei unzureichender Wirkung der Statine zum Einsatz.

Die vierte Gruppe, Ezetimib, hemmt durch Bindung des Steroltransportproteins in Darmzellen die exogene Cholesterinaufnahme. Als Folgeeffekt führt Ezetimib jedoch zu einer Steigerung der endogenen Cholesterinbiosynthese, weshalb Ezetimib bevorzugt als Kombination mit Statinen verwendet wird. Die Statine bewirken zusätzlich eine Hemmung der Cholesterinbiosynthese in der Leber.

Die fünfte Gruppe, Anionenaustauschharze, unterbrechen durch irreversible Bindung der Gallensäuren im Darm den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren. Durch die Bindung wird die Wiederaufnahme der Gallensäuren in die Darmzellen verhindert. Zu den Vertretern dieser Gruppe zählen Colestyramin und Colesevelam. Sie kommen jedoch aufgrund ihres großen Nebenwirkungsprofils nur bei unzureichender Statinwirkung bzw. Statinunverträglichkeit zum Einsatz.

Die Genomforschung und die Mendelsche Randomisierung wird weitere molekulare Ansatzpunkte für Lipidsenker aufdecken, die wiederum neue Pharmaka auf den Markt bringen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Duale Reihe Biochemie. 4. Ausgabe. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016.
2. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 27. Ausgabe. Köln: Thomas Karow; 2018.
3. Horn F. Biochemie des Menschen. 7. Ausgabe. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2019.
4. Arasteh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R. Duale Reihe Innere Medizin. 3. Ausgabe. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2013.
5. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 5. Ausgabe. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
6. Herold G. Innere Medizin 2019. Ausgabe 2019. Köln: Gerd Herold; 2019.
7. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 18(12), 82, 2016.
8. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Current cardiology reports*. 21(6), 43, 2019.
9. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiology clinics*. 33(2), 169-179, 2015.
10. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 19(3), 310-316, 2006.
11. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 176(8), 1113-1120, 2007.
12. Bello-Chavolla OY, Kuri-Garcia A, Rios-Rios M, Vargas-Vazquez A. Familial Combined Hyperlipidemia: Current Knowledge, Perspectives, and Controversies. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 70(5), 224-236, 2018.
13. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr JM, Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis Supplements*. 23, 1-7, 2017.

14. Koopal C, Marais D, Visseren FLJ. Familial Dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 24(2), 133-139, 2017.
15. Stone NJ. Secondary Causes of Hyperlipidemia. *Medical Clinics of North America.* 78(1), 117-141, 1994.
16. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology.* 36(1), 14-20, 2018.
17. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 22(4), 365-367, 2017.
18. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 43(1), 1-23, 2014.
19. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatrics and international child health.* 37(4), 248-258, 2017.
20. Tsuneyama K, Baba H, Morimoto Y, Tsunematsu T, Ogawa H. Primary Biliary Cholangitis: Its Pathological Characteristics and Immunopathological Mechanisms. *The Journal of Medical Investigation.* 64(1.2), 7-13, 2017.
21. Suraweera D, Fanous C, Jimenez M, Tong MJ, Saab S. Risk of Cardiovascular Events in Patients with Primary Biliary Cholangitis - Systematic Review. *Journal of clinical and translational hepatology.* 6(2), 119-126, 2018.
22. Pearce EN. Hypothyroidism and Dyslipidemia: Modern Concepts and Approaches. *Current Cardiology Reports.* 6(6), 451-456, 2004.
23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal.* 37(39), 2999-3058, 2016.
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 37(29), 2315-2381, 2016.
25. Kopin L, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Annals of internal medicine.* 167(11), 81-96, 2017.

26. Nies LK, Cymbala AA, Kasten SL, Lamprecht GD, Olson KL. Complementary and Alternative Therapies for the Management of Dyslipidemia. *The Annals of Pharmacotherapy*. 40(11), 1984-1992, 2006.
27. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacological Research*. 88, 3-11, 2014.
28. Vaccinationist. Wikipedia. [Online]. 2016 [aufgerufen am 17. Mai 2019. Verfügbar auf: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a8/Mevastatin.svg/1920px-Mevastatin.svg.png>]
29. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie*. 1. Ausgabe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
30. McKenny JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *The American Journal of cardiology*. 97(8A), 89C-94C, 2006.
31. Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie*. 5. Ausgabe. Deutschland: Springer Verlag; 2018.
32. Gotto AM. Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. *Archives of internal medicine*. 163(6), 657-659, 2003.
33. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, et al. Combination therapy in dyslipidemia: Where are we now? *Atherosclerosis*. 237(1), 319-335, 2014.
34. Chhetry M, Jialal I. Lipid Lowering Drug Therapy. [Online]. 2019 [aufgerufen am 16. Mai 2019. Verfügbar auf: <https://www.ncbi.nlm.nih.org/books/NBK541128>]
35. Oliver M. The clofibrate saga: a retrospective commentary. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 74(6), 907-910, 2012.
36. Fvasconcellos. Wikipedia. [Online]. 2007 [aufgerufen am 17. Mai 2019. Verfügbar auf: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f5/Clofibrate.svg>]
37. Choi HD, Shin WG, Lee JY, Kang BC. Safety and efficacy of statin treatment alone and in combination with fibrates in patients with dyslipidemia: a meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 30(1), 1-10, 2014.
38. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety Considerations with Fibrate Therapy. *The American journal of cardiology*. 99(6A), 3C-18C, 2007.
39. Keating GM, Ormrod D. Micronised Fenofibrate. *Drugs*. 62(13), 1909-1944, 2002.

40. Xiao J, Deng YM, Liu JR, Cao JP, Zhou M, Tang YL, et al. PCSK9: A new participant in lipophagy in regulating atherosclerosis? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 495, 358-364, 2019.
41. Tsouka AN, Tellis CC, Tselepis AD. Pharmacology of PCSK9 Inhibitors: Current Status and Future Perspectives. *Current Pharmaceutical Design.* 24(31), 3622-3633, 2018.
42. Ferri N, Bellosta S, Baldessin L, Boccia D, Racagni G, Corsini A. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacological research.* 111, 592-599, 2016.
43. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine.* 372(16), 1489-1499, 215.
44. Sabatine MS, Giuliano RP, Keech AC, Honarpour H, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine.* 376(18), 1713-1722, 2017.
45. EMA. European Medicines Agency. [Online]. 2017 [aufgerufen am 20. Mai 2019]. Verfügbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/praluent-epar-summary-public_en.pdf
46. EMA. European Medicines Agency. [Online]. 2018 [aufgerufen am 20. Mai 2019]. Verfügbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/repatha-epar-summary-public_en.pdf
47. Macchi C, Banach M, Corsini A, Sirtori CR, Ferri N, Ruscica M. Changes in circulating pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 levels - experimental and clinical approaches with lipid-lowering agents. *European Journal of Preventive Cardiology.* , 1-20, 2019.
48. EMA. European Medicines Agency. [Online]. 2015 [aufgerufen am 20. Mai 2019]. Verfügbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/repatha-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
49. EMA. European Medicines Agency. [Online]. 2015 [aufgerufen am 20. Mai 2019]. Verfügbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/praluent-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

50. Betters JL, Yu L. NPC1L1 and Cholesterol Transport. FEBS letters. 584(13), 2740-2747, 2010.
51. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimib therapy: mechanism of action and clinical update. Vascular health and risk management. 1(8), 415-427, 2012.
52. Smith BA, Wright C, Davidson M. Role of Ezetimibe in Lipid-Lowering and Cardiovascular Disease Prevention. Current atherosclerosis reports. 17(12), 72, 2015.
53. Jia X, Lorenz P, Ballantyne CM. Poststatin Lipid Therapeutics: A Review. Methodist DeBakey cardiovascular journal. 15(1), 32-38, 2019.
54. Sizar O, Talati R. Ezetimibe. [Online]. 2019 [aufgerufen am 22. Mai 2019. Verfügbar auf: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879>]
55. Thompson WG. Cholestyramine. CMAJ: Canadian Medical Association journal. 104(4), 305-309, 1971.
56. Djadjo S, Bajaj T. Niacin (Nicotinic Acid). [Online]. StatPearls Publishing; 2019 [aufgerufen am 20. Mai 2019. Verfügbar auf: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541036>]
57. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-Lowering Agents Targets Beyond PCSK9. Circulation Research. 124(3), 386-404, 2019.