

# Die Offizin

1988/1

Pharmazie in der Praxis

Herausgegeben von

W. Becker-Brüser, D. Ohlendorf, M.-L. Tesch

---

Neue Arzneimittel · Entwicklungen und Trends  
bei Antibiotika/Chemotherapeutika

Behandlung des Diabetes mellitus mit Insulin  
Schnelldreher

Therapie des gestörten Cholesterinstoffwechsels

Diabetes mellitus: Adressen

Bearbeitet von

W. Becker-Brüser, W. Christ, Monika Grüßer, V. Jörgens

M. Luff, M. Rzepka, D. Seidel, R. Stahlmann, J. Thiery

Sonderdruck

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlags gestattet



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1988

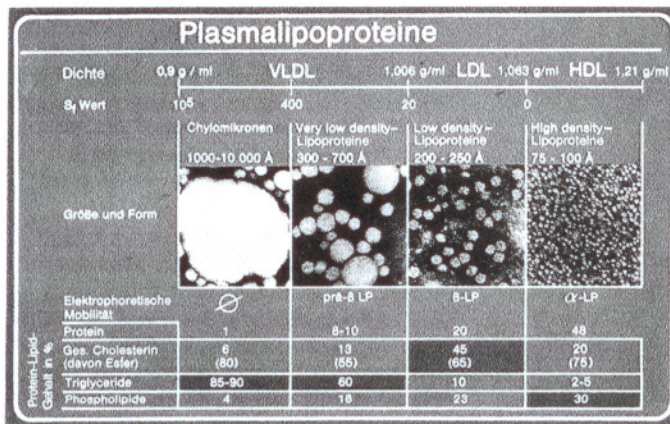
## Der gestörte Cholesterinstoffwechsel und seine Therapie

J. Thiery und D. Seidel

Durch umfangreiche epidemiologische Untersuchungen und experimentelle Studien konnten die cholesterinreichen LDL (low density Lipoproteine) als hauptverantwortlich für die Entstehung der Atherosklerose identifiziert werden. Trotzdem ließen sich bis heute die kausalen Vorgänge der Atherogenese nur zum Teil aufklären. Als Folge der Entdeckung des LDL-Rezeptors ist unser Wissen um die Regulation des Fettstoffwechsels in jüngster Zeit so gewachsen, daß uns heute neue, sehr effektive Therapieverfahren (u. a. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, extrakorporale LDL-Elimination) für die Behandlung schwerer Hypercholesterinämien zur Verfügung stehen. Zur Beurteilung dieser sich noch in der Phase der klinischen Prüfung befindlichen neuen therapeutischen Möglichkeiten zunächst eine kurze Darstellung der wichtigsten *Grundsätze des Cholesterinstoffwechsels* und dessen Bedeutung für die Entstehung von Gefäßerkrankungen.

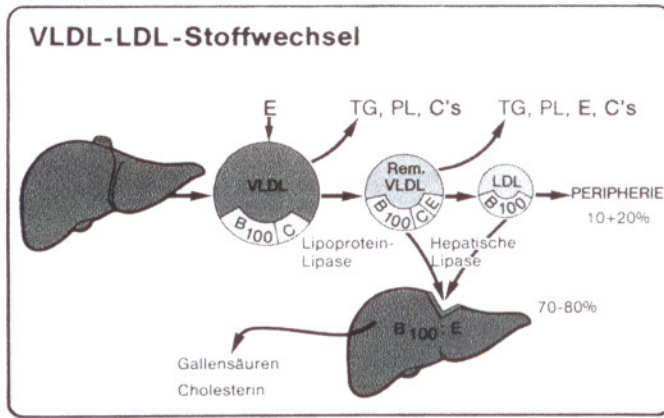
*Cholesterin* wird zum Transport im Blut immer an Trägerproteine gebunden. Störungen von Synthese, Transport oder Abbau dieser cholesterinhaltigen Lipoproteine können auf eine Organerkrankung (z. B. Hypothyreo-

se, Cholestase, nephrotisches Syndrom, Pankreatitis) hinweisen, aber auch eine Gefäßatherosklerose herbeiführen. Nach zunehmender Dichte werden Chylomikronen, VLDL (very low density Lipoproteine), LDL (low density Lipoproteine), HDL (high density Lipoproteine) unterschieden (Abb. 1). Die im Darm gebildeten *Chylomikronen* transportieren die Nahrungslipide und bestehen zu 6% aus Cholesterin und zu 90% aus Triglyceriden. Chylomikronenabbauprodukte werden sehr schnell von Leberzellen aufgenommen, denn die Leber steht im Zentrum des Fettstoffwechsels, und nur über die Syntheseleistung dieses Organs wird die Körperperipherie mit den notwendigen Lipidbausteinen versorgt (Abb. 2). Dies erfolgt durch die Bildung und Abgabe von *VLDL*. Diese Lipoproteine werden im Blut über Zwischenstufen (Remnants) zu einem Restpartikel, den LDL, abgebaut. Die cholesterinreichen *LDL* bestehen zu 45% aus Cholesterin. Die Elimination dieses Lipoproteins erfolgt mittels spezifischer Zelloberflächenrezeptoren. Dies geschieht zum weitaus überwiegenden Anteil in Leberparenchymzellen, welche über den Cholesterineinstrom die

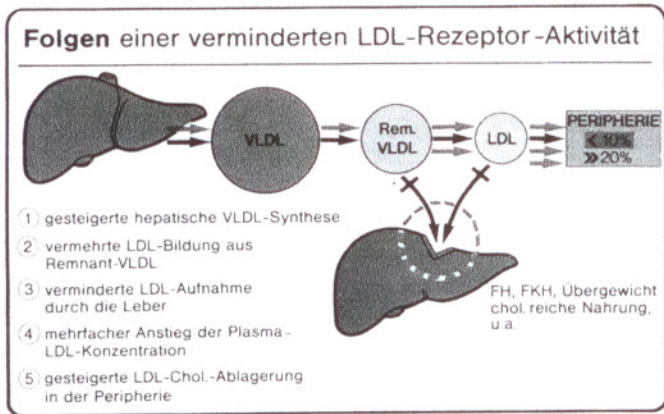


**Abb. 1** Die Plasmalipoproteine des Menschen: Größe, Dichte, elektrophoretische Mobilität und Zusammensetzung.





**Abb. 2** VLDL- und LDL-Stoffwechsel: VLDL werden von der Leber synthetisiert und im Plasma zu LDL abgebaut. Diese werden zu 80% über spezifische LDL-Rezeptoren der Leber aufgenommen und in Form von Gallensäuren bzw. als Cholesterin über den Darm ausgeschieden.

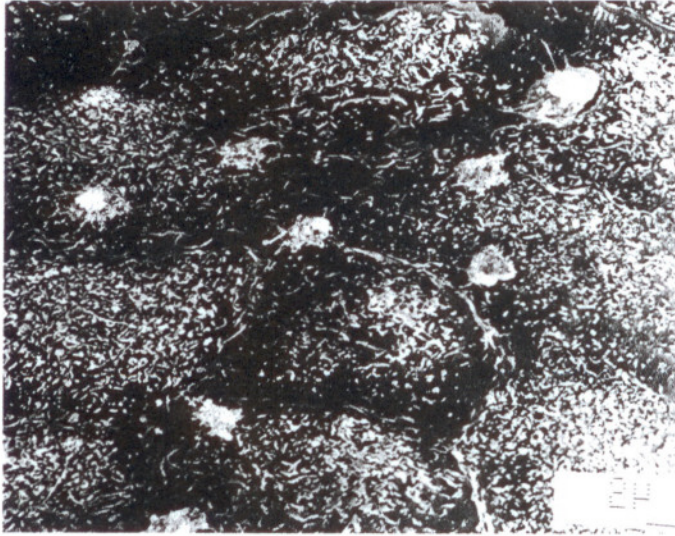


**Abb. 3** Folgen einer verminderten LDL-Rezeptor-Aktivität.

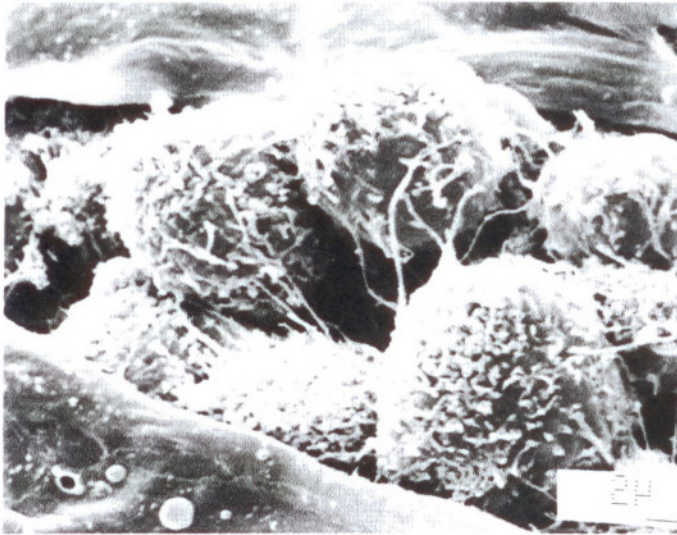
Lipoproteinsynthese und die Ausbildung von LDL-Rezeptoren steuern. Durch Verminderung der LDL-Rezeptoraktivität und Hemmung der Cholesterinsynthese können sich die Zellen vor einer Cholesterinübersättigung schützen. Dies gilt jedoch nicht für Zellklassen wie Monozyten/Makrophagen und glatte Muskelzellen. Diese Zellen verfügen nur über eine sehr geringe LDL-Rezeptoraktivität und besitzen andere unspezifische Aufnahmemechanismen (Scavenger-Weg). Eine vermehrte unspezifische Aufnahme von LDL- und VLDL-Abbauprodukten über den Scavenger-Weg ist immer Folge einer gestörten oder gehemmten Funktion des spezifischen LDL-Rezeptorweges der Leber (Abb. 3). Eine verminderte Aufnahme von LDL über den LDL-Rezeptor bedeutet somit eine Anhäufung von LDL im Plasma und in der Folge eine Überflutung der in den Scavenger-Weg einbezogenen

Zellsysteme mit Cholesterin. Das Atheroskleroserisiko steht somit in einer direkten Beziehung zur LDL-Rezeptoraktivität. Den HDL werden dagegen gefäßprotective Eigenschaften zugeschrieben. Diese Lipoproteine können in begrenztem Ausmaß Cholesterin von peripheren Zellen aufnehmen und an andere Lipoproteine bzw. an die Leber abgeben. Die Einbindung der HDL in den Cholesterinrücktransport sollte jedoch in ihrer Auswirkung auf die Gefäßwand nicht überschätzt werden. Entscheidend für die Atherogenese ist vielmehr die Höhe des LDL-Spiegels.

Erste Veränderungen der Koronargefäße finden sich bereits im Kindesalter. Für den Beginn einer Gefäßverdickung sind vor allem Thrombozyten und aus dem Blut stammende Monozyten/Makrophagen von entscheidender Bedeutung. Die bei hohen LDL-Cholesterinspiegeln gestörte Endothel-Barriere der Ge-



**Abb. 4** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Gefäßoberfläche bei Hypercholesterinämie: Anlagerung von Thrombozyten an geschädigtes Endothel.

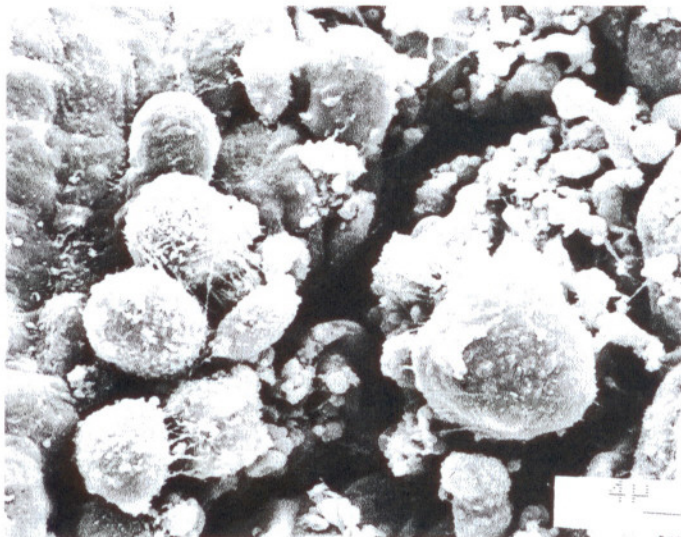


**Abb. 5** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Gefäßoberfläche bei Hypercholesterinämie: Cholesterinestergefüllte Monozyten/Makrophagen sind zwischen auseinandergedrängten Endothelzellen sichtbar.

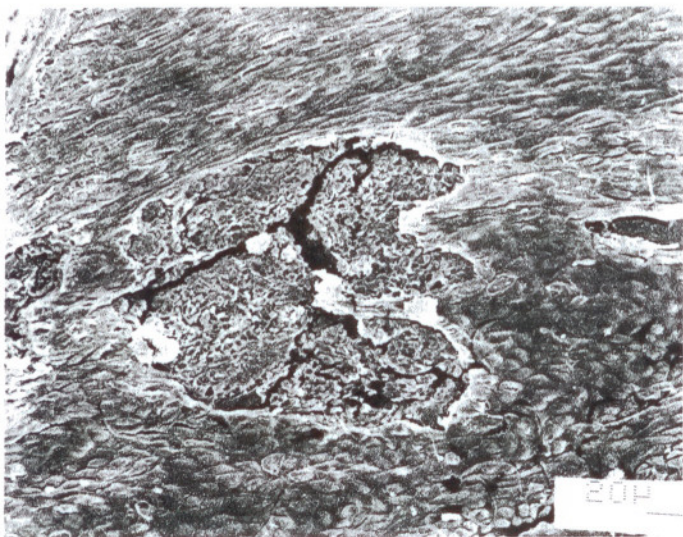
fäßwand übt eine chemotaktische Wirkung auf monozytäre Zellen und Blutplättchen (Abb. 4) aus. Hierbei verlieren die Monozyten ihre Bewegungsfähigkeit und haften an der Gefäßinnenwand (Intima) an (Abb. 5). Eine besondere atherogene Wirkung kommt wahrscheinlich oxidierten LDL-Partikeln zu. Gestörte Endothelzellen können zusätzlich LDL-Partikel so verändern, daß sie sehr leicht von den Monozyten/Makrophagen aufgenommen und gespeichert werden. Diese sich ständig vergrößernden Zellen dringen durch Intrazellularspalten in den Subendothelialraum der Arte-

rienwand ein und degenerieren dort zu cholesterinspeichernden Schaumzellen. Gleichzeitig werden sowohl durch Makrophagen wie auch durch sich vermehrt anlagernde Thrombozyten *mitogene* Peptidhormone (PDGF, MDGF) und andere sowohl vasoaktive wie auch thrombozytenaggregationsfördernde Substanzen (z. B. Thromboxan A<sub>2</sub>, Serotonin, ADP) freigesetzt. Glatte Muskelzellen wandern angelockt von der *Media* (*Media*: mittlere Wandschicht der Gefäßwände) in die Intima ein und beginnen sich dort unter Einwirkung der zellulären Wachsfaktoren zu teilen. Dieses mor-





**Abb. 6** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Gefäßoberfläche bei Hypercholesterinämie: Vollbild eines atherosklerotischen Plaques mit einer massiven Anlagerung von Thrombozyten und Monozyten/Makrophagen sowie Fibrinvernetzung und Kollagenbildung.



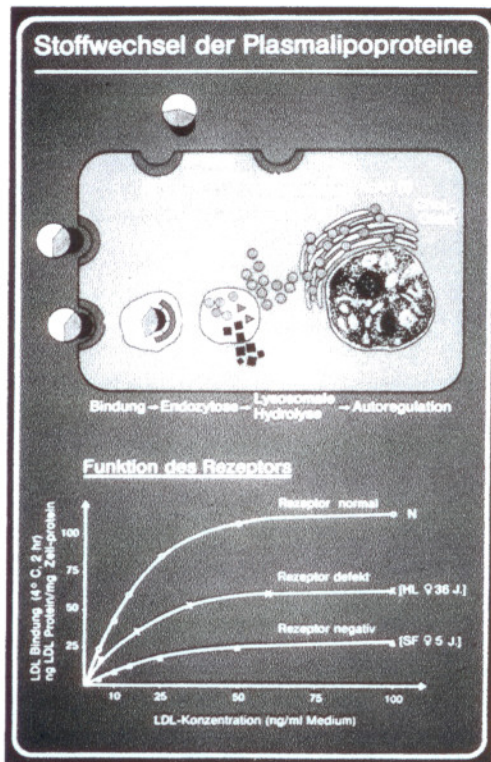
**Abb. 7** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Gefäßoberfläche bei Hypercholesterinämie: Ulzerativer Einbruch in eine atherosklerotische Plaque. Der entstehende Endotheldefekt wird durch einen intramuralen Thrombus aus Blutplättchen und Erythrozyten ausgefüllt.

phologische Bild eines „Fatty streak“ entsteht bereits in den ersten beiden Lebensjahrzehnten. Ab der zweiten Lebensdekade entwickeln sich unter Fortbestehen einer Hypercholesterinämie *atheromatöse Plaques* (Plaque: Flecken), die durch eine weitere ungebremste Cholesterinspeicherung, Einblutungen, Anlagerung von Thromben, Kollagenbildung und Verkalkungen gekennzeichnet sind (Abb. 6 und 7).

Das klinische Bild einer *koronaren Herzerkrankung* findet sich gehäuft im Alter von 40–65 Jahren. Meist sind dann bereits mehr als

60% der Koronargefäßoberfläche atherosklerotisch verändert. Die Höhe des Plasmacholesterins (vor allem die des atherogenen LDL-Cholesterins) bestimmt dabei den zeitlichen Ablauf der Gefäßerkrankung. Wenn z. B. der Plasmacholesterinspiegel 200 mg/dl nicht übersteigt und kein weiterer Risikofaktor (Hypertonus, Rauchen, Diabetes) vorliegt, ist eine klinisch auffällige Herzkranzgefäßerkrankung hypothetisch erst mit 70 Jahren zu erwarten, bei einem Cholesterinspiegel von 250–300 mg/dl jedoch bereits mit 50 Jahren, bei einem Plasmacholesterin von 350 mg/dl schon mit





**Abb. 8** Die rezeptorgebundene Aufnahme von LDL und seine Verstoffwechslung. Die Aktivierbarkeit des LDL-Rezeptors läßt sich an isolierten Hautzellkulturen (Fibroblasten) prüfen.

40 Jahren! Eine Normalisierung des Fettstoffwechsels steht somit an erster Stelle der Atheroskleroseverbeugung und -therapie.

Plasmacholesterinwerte von über 240 mg/dl und LDL-Cholesterinspiegel von mehr als 175 mg/dl sind als *pathologisch* anzusehen. Einige wenige Patienten können aufgrund eines sehr hohen Anteils an HDL-Cholesterin relativ hohe Gesamtcholesterinspiegel aufweisen, die jedoch dann hinsichtlich der koronaren Herzkrankung als günstig zu bewerten sind und keiner Therapie bedürfen.

Die schwersten Formen der Hypercholesterinämie werden durch Fehlen oder durch einen Defekt der LDL-Rezeptoren verursacht und *autosomal* dominant vererbt. Normalerweise wird von jedem Elternteil jeweils ein Gen für den LDL-Rezeptor übertragen. Patienten mit einer heterozygoten *familiären Hypercholesterinämie* verfügen daher nur über eine 50%ige LDL-Rezeptorausstattung. Das Cholesterin steigt bei ihnen auf Werte zwi-

schen 300 und 500 mg/dl an. Bei Fehlen beider Gene, der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie, können Plasmacholesterinwerte von mehr als 800 mg/dl auftreten (Abb. 8). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß bei der familiären Hypercholesterinämie nicht nur der LDL-Abbau gestört ist, sondern daß zugleich auch eine erhöhte VLDL- und damit LDL-Synthese vorliegt. Die heterozygote Form dieser Erkrankung findet sich in unserer Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1:500, der homozygote LDL-Rezeptor-Mangel ist mit 1:1 000 000 wesentlich seltener anzutreffen. Die familiäre Hypercholesterinämie macht somit nur weniger als 1% aller Störungen des Cholesterinstoffwechsels aus. Die überwiegende Anzahl aller Hypercholesterinämien läßt sich dagegen auf polygenetische Ursachen zurückführen, die durch diätetische Einflüsse verstärkt bzw. manifest werden.

Eine *Therapie der Hypercholesterinämie* sollte nach Klärung der Krankheitsursache (Ausschluß sekundärer Fettstoffwechselstörungen!) in unterschiedlicher Abstufung erfolgen. Zu berücksichtigen sind neben dem Vorliegen anderer Risikofaktoren die Höhe des LDL- und HDL-Cholesterinspiegels, die familiäre Häufung einer koronaren Herzkrankung bzw. der klinische Hinweis auf eine bereits bestehende Koronarsklerose. Für jede Behandlung sind diätetische Richtlinien unerlässlich. Neben einer Normalisierung des Körpergewichtes sind eine cholesterinarme Diät (weniger als 300 mg/Tag) und eine Einschränkung der Zufuhr gesättigter Fette erforderlich. Beide, Cholesterin und gesättigte Fettsäuren, können die LDL-Rezeptor-Aktivität der Leber negativ beeinflussen. Der Fettanteil der Nahrung sollte 30% nicht überschreiten, und die gesättigten Fettsäuren (nicht mehr als  $\frac{1}{3}$  der gesamten zugeführten Fettsäuremenge) sollten wenigstens teilweise durch Kohlenhydrate sowie durch ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden. Zu empfehlen sind einfach gesättigte Fettsäuren, da sie den Fettstoffwechsel nur geringgradig beeinflussen.

Die in eine kontroverse Diskussion geratene *Fischöle*, welche sich durch einen besonders hohen Anteil an Omega-3-Fettsäuren (hochungesättigte Fettsäuren mit 3 Doppelbindungen) auszeichnen, sind hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Cholesterinstoffwechsel zurückhaltend zu beurteilen. Ohne Zweifel besitzt diese für den Menschen ungewöhnliche



Fettsäuregruppierung eine erhebliche biologische Aktivität, z. B. durch Hemmung der Thrombozytenaggregation und durch eine deutliche Inhibierung der VLDL-Synthese. Hypertriglyceridämien werden durch diese Fettsäuren günstig beeinflusst, bei Vorliegen einer isolierten Hypercholesterinämie ist dagegen praktisch kein cholesterinsenkender Effekt festzustellen. Tierexperimentelle Befunde weisen jedoch auch auf toxische Gefäßschädigungen unter einer Fischöldiät hin. Diese lassen sich möglicherweise auf die rasche Oxidation und Peroxidbildung der Omega-3-Fettsäuren zurückführen. Vor einer breiten klinischen Anwendung solcher Ölkonzentrate sind daher noch weitergehende Untersuchungen hinsichtlich der Stabilität der zur Zeit angebotenen Fischölpräparate (Aneu<sup>®</sup>, Bilatin Omega<sup>®</sup>, Maxepa<sup>®</sup> u. a.) und ein besseres Verständnis der Wirkungsweise dieser Fettsäuren auf die verschiedensten Körpersysteme zu fordern. Unabhängig von diesen die Fischöle betreffenden Einschränkungen ist dagegen der regelmäßige Fischverzehr für den Fettstoffwechselkranken durchaus empfehlenswert.

Eine cholesterin- und fettarme Diät kann nur bei einer konsequenten Ernährungsweise Erfolge zeigen. Als Unterstützung einer diätetischen Behandlung können pflanzliche Cholesterinanaloga wie beispielsweise  $\beta$ -Sitosterin (Sito-Lande<sup>®</sup>, Sitosterin Delalande<sup>®</sup>) verabreicht werden. Diese nicht resorbierbaren Stoffe zeigen praktisch keine Nebenwirkungen und verringern die Cholesterinaufnahme im Darm. Hierdurch wird die Leber vor einer Überflutung mit Nahrungscholesterin geschützt und der Abbau von körpereigenem Cholesterin gefördert. Der Anteil von Nahrungscholesterin zur endogenen Cholesterinproduktion beträgt etwa 1 : 5.

Für schwere Formen der Hypercholesterinämie, welche gleichzeitig mit einer vermehrten Neubildung von VLDL (Hypertriglyceridämie) und einem Anstieg cholesterinreicher LDL einhergehen, stehen eine Reihe wirkungsvoller Präparate der *Clofibratreihe* (Cedur<sup>®</sup>, Gevilon<sup>®</sup> u. a.) sowie die *Nikotinsäure* (Niconacid<sup>®</sup>) bzw. deren Derivate zur Verfügung. Diese Medikamente erniedrigen den Cholesterin- und Triglyzeridspiegel durch eine Hemmung der Lipoproteinsynthese. In unterschiedlicher Ausprägung können jedoch alle diese Stoffe unerwünschte Begleiterscheinungen wie gastrointestinale Beschwerden, erhöh-

te Gallensteinbildung, Transaminasenerhöhungen, myositisähnliche Zustände (Muskelzerfall), allergische Reaktionen sowie eine erhöhte Cumarinempfindlichkeit zur Folge haben. Bei den allgemein relativ gut verträglichen Nikotinsäure-Präparaten muß bei einer zu schnellen Aufsättigung auf die Besonderheit der Flush-Symptomatik hingewiesen werden.

Als sehr wirkungsvoll haben sich *Ionenaustauscher* wie Colestyramin (Quantalan<sup>®</sup>) und Colestipol (Colestabyl<sup>®</sup>) erwiesen. Allerdings müssen diese Harze zur Erreichung einer ausreichend guten LDL-Senkung sehr hoch dosiert werden (bis 30 g/Tag), dementsprechend unterschiedlich gestaltet sich die Patienten-Compliance. Ionenaustauscher wirken ähnlich dem Sitosterin nur im Darm, können jedoch zu Obstipationen führen und verringern die Cumarinwirkung. Durch Bindung von Gallensäuren unterbrechen sie den enterohepatischen Kreislauf und regen somit die Leber zu einer vermehrten Ausscheidung von Cholesterin in Form von Gallensäuren an. Eine hierdurch erfolgende Verarmung der Leberzellen an intrazellulärem Cholesterin führt daher zu einer vermehrten Ausbildung von LDL-Rezeptoren und damit zu einer ausgeprägten LDL-Klärung aus dem Plasma. Allerdings wird gleichzeitig auch die VLDL-Synthese stimuliert, so daß bei einigen Patienten neben einer Senkung des LDL-Cholesterins auch ein unerwünschter Anstieg der Triglyzeride zu beobachten ist.

Als zur Zeit effektivste cholesterinsenkende Therapie, welche mit den im Handel zur Verfügung stehenden Medikamenten möglich ist, gilt eine Kombination von Ionenaustauschern mit Nikotinsäure. Hierdurch werden zugleich der LDL-Abbau stimuliert und die VLDL-Synthese vermindert.

Eine neue Substanzklasse von Stoffen, die in die Cholesterinbiosynthese der Leber eingreifen, ermöglicht eine noch weitergehende Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel. Es handelt sich hierbei um Produkte von Schimmelpilzen bzw. deren Derivate, die das Schlüsselenzym der intrazellulären Cholesterinsynthese, die HMG-CoA-Reduktase, kompetitiv hemmen. Man spricht daher von *HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren*. Hierzu zählen Compactin (Mevastatin), Mevinolin (Lovastatin), Synvinolin (Simvastatin) und Eptastatin (Pravastatin). Bisher wurde nur das Lovastatin An-



fang September 1987 in den USA als Medikament zugelassen. Es wird dort unter dem Handelsnamen Mevacor® vertrieben. Diese Stoffe weisen eine sehr hohe Leberspezifität auf, so daß die nicht hepatische Cholesterinsynthese, vor allem die Steroidhormonbildung, unbeeinflusst bleibt. Infolge einer Hemmung der hepatischen Cholesterinproduktion verarmen die Leberzellen an Cholesterin und beginnen vermehrt LDL-Rezeptoren auszubilden. Der pharmakologische Effekt der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist somit dem der Ionenaustauscher vergleichbar, allerdings bleibt bei Gabe der Inhibitoren eine Anregung der VLDL-Synthese aus. Das Ausmaß der LDL-Senkung und somit der Therapieerfolg hängt bei dieser Behandlungsform entscheidend von der genetisch vorgegebenen LDL-Rezeptorausstattung der Leber bzw. deren Aktivierbarkeit ab. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zeigen daher bei homozygoten LDL-Rezeptor-Mangel-Patienten kaum Wirkung.

Die klinischen Daten für Lovastatin und Simvastatin sind bisher sehr ermutigend. Mit einer einmaligen Tagesgabe von 80 mg bzw. 40 mg läßt sich eine LDL-Senkung bis 45 % erreichen. Beobachtungen über 5 Jahre zeigten bisher weder wesentliche Nebenwirkungen noch eine Toleranzentwicklung. Unklar bleibt die Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde einer durch hochdosierte Verabreichung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bei Hunden verursachten Katarakt-Bildung. Bisherige ophthalmologische Verlaufsbeobachtungen ergaben bei behandelten Patienten keinen Hinweis auf eine vermehrte Linsentrübung. Gelegentlich treten vorübergehende Transaminasenerhöhungen auf, vereinzelt finden sich gastrointestinale Störungen. Eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A (Sandimmun®) und die Kombination mit Fibraten gelten als Kontraindikation für die gleichzeitige Gabe der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, da es hierunter durch pharmakologische Interaktionen zu einer Rhabdomyolyse kommen kann.

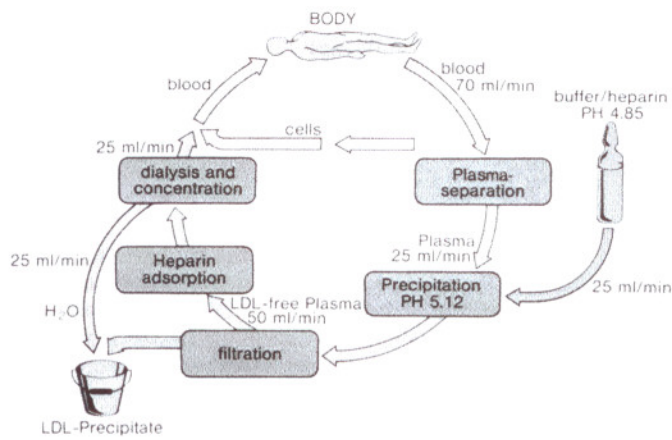
Die zusätzliche Gabe von Ionenaustauschern reduziert zusammen mit Lovastatin das LDL-Cholesterin um 50–60%. Trotz der hohen Effektivität dieser neuartigen Substanzen lassen sich bei vielen Hoch-Risiko-Patienten mit ausgeprägter Hypercholesterinämie und koronarer Herzerkrankung die LDL-Cholesterinspiegel durch eine alleinige medikamen-

töse Therapie nur unzureichend senken. Der Verlauf einer koronaren Herzkrankheit wird zwar möglicherweise verlangsamt, aber eine anzustrebende Regression bestehender Gefäßläsionen ist erst bei Cholesterinwerten unterhalb des Schwellenwertes für eine Atheroskleroseentwicklung (LDL-Cholesterin < 120 mg/dl) zu erwarten.

In jüngster Zeit sind *neue Therapieverfahren* zur Behandlung schwerer Hypercholesterinämien (auch der homozygoten familiären Hypercholesterinämie) entwickelt worden. Dabei handelt es sich um die selektive LDL-Elimination aus dem Plasma mit Hilfe eines der Dialyse vergleichbaren extrakorporalen Systems. Diese plasmaphereseähnlichen Verfahren eröffnen jetzt auch die Möglichkeit, nicht nur eine Atherosklerose-Prävention anzustreben, sondern in einem überschaubaren Zeitraum eine Regression von Gefäßerkrankungen zu erzielen. Das Prinzip eines von unserer Arbeitsgruppe entwickelten Verfahrens beruht auf der Fällung eines Heparin-LDL-Komplexes bei saurem pH. Für dieses H.E.L.P.-System benannte Prinzip (H.E.L.P. = Heparinvermittelte extrakorporale LDL-Präzipitation) wurde ein extrakorporales Durchflußsystem entwickelt, unter dessen Anwendung ca. 50–60% der Plasma-LDL pro Behandlung (2 Stunden) entfernt werden können (Abb. 9). Die mit Heparin ausgefällten LDL und auch das für die Atherosklerose-Entwicklung wie für die Plasmaviskosität wichtige Fibrinogen werden über Filter komplett aus dem Plasmafiltrat entfernt. Anschließend wird das LDL-freie Plasma zusammen mit den Blutzellen dem Körper wieder rückgeführt. Für eine ausreichende LDL-Senkung muß solch eine Plasmatherapie wöchentlich bis 14tägig erfolgen. Durch Kombination mit geeigneten Lipidsenkern werden die Plasmapherese-Intervalle in Zukunft verlängert werden können.

Die mit Abstand stärkste LDL-Senkung erzielt man durch die Verbindung der selektiven LDL-Elimination mit der Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Hierdurch läßt sich ein Absinken des LDL-Cholesterins um 70–80% erreichen. Mit Hilfe einer solchen gut verträglichen und bislang ohne unerwünschte Begleiterscheinungen verlaufenden Plasmatherapie (bisher mehr als 800 Therapien) hoffen wir bei Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung innerhalb eines Jahres eine Rückbildung von Gefäßstenosen erreichen





### Heparin-induzierte extra-korporale LDL-Präzipitation

**Abb. 9** Das H.E.L.P.-System: Vereinfachte Darstellung der extrakorporalen LDL-Entfernung durch saure Heparin-Präzipitation.

zu können. Die durchschnittlichen LDL-Cholesterinspiegel können bei dieser kombinierten Therapieform niedriger als 100 mg/dl liegen.

Die Früherkennung von Fettstoffwechselstörungen, eine bessere Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich des Ernährungsverhaltens und der Bedeutung koronarer Risikofaktoren werden zusammen mit einer gezielten Therapie der Hypercholesterinämie die weitere Zunahme frühzeitiger Herzkrankgefäßerkrankungen einzudämmen helfen. Es besteht jetzt die Chance, den Herzinfarkt von seiner bisher unbestrittenen Position als Haupttodesursache zu verdrängen.

Kürzlich wurde in der „Helsinki Heart Study“ eine erfolgreiche primäre Prävention der KKH durch Gemfibrozil (Gevilon®) gezeigt. Diese ermutigenden Ergebnisse bestätigen die Aussagen der LRCPPT-Studie mit Colestyramin über einen direkten Zusammenhang von Cholesterinsenkung und Verminderung der Herzinfarktrate.

#### Literatur

- 1 Grundy, S.M.: Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *J. Amer. med. Ass.* 256 (1986) 2849–2858
- 2 Seidel, D., P. Cremer, J. Thiery: Plasmalipoproteine und Atherosklerose. *Intern. Welt* 8 (1985) 114–124, 159–165
- 3 Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the Pooling Project. *J. chron. Dis.* 31 (1978) 201–306
- 4 Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J. Amer. med. Ass.* 251 (1984) 351–364
- 5 NIH Consensus Development Conference Statement: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *J. Amer. med. Ass.* 253 (1985) 2080–2086
- 6 Study Group of the European Atherosclerosis Society. *Europ. Heart J.* 1987
- 7 Grundy, S.M.: AHA Special Report: Recommendations for the treatment of hyperlipidemia in adults. *Arteriosclerosis* 4 (1984) 445A–465A
- 8 AHA Position Statement: Diagnosis and treatment of primary hyperlipidemia in childhood. *Arteriosclerosis* 6 (1986) 685A–691A
- 9 Thiery, J., D. Seidel: Lipid- und Lipoproteindiagnostik: Klinische Anwendung und präventivmedizinische Bedeutung. *Ellipse* 11 (1987) 121–126
- 10 Thiery, J., D. Seidel: Fish oil feeding results in an enhancement of cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 63 (1987) 53–56
- 11 Illingworth, D.R., G.J. Sexton: Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. clin. Invest.* 74 (1984) 1972–1978
- 12 The Lovastatin Study Group II: Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia. A multicenter study. *J. Amer. med. Ass.* 256 (1986) 2829–2834
- 13 Mol, M.J.T., D.W. Erkelens, J.A. Gevers Leuven, J.A. Schouten, A.F.H. Stalenhoef: Effects of synoviolin (MK-733) on plasma lipids in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 25 (1986) 936–939
- 14 Vega, G.L., S.M. Grundy: Treatment of primary moderate hypercholesterolemia with lovastatin (mevinolin) and colestipol. *J. Amer. med. Ass.* 257 (1987) 33–38
- 15 Eisenhauer, T., V.W. Armstrong, H. Wieland, C. Fuchs, F. Scheler, D. Seidel: Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation of low pH: First clinical application of the H.E.L.P.-System. *Klin. Wschr.* 65 (1987) 161–168
- 16 Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 317 (1987) 1237–1245