

Maßnahmen oftmals nicht aus, um eine ausreichende Absenkung des LDL-Cholesterins zu erreichen. Um das mit erhöhten LDL-Spiegeln assoziierte Fortschreiten atherosklerotischer Gefäßveränderungen zu verhindern, müssen mittlere LDL-Cholesterinwerte unter 140 mg/dl erreicht werden.

Dieses läßt sich in vielen Fällen nur durch eine extracorporale LDL-Elimination erreichen, insbesondere dann, wenn eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern nicht ausreicht.

Es wird über die klinischen Erfahrungen der LDL- und Fibrinogenentfernung mit Hilfe der heparin-induzierten extracorporalen LDL-Präzipitation (HELP) berichtet. Hiermit lassen sich LDL-Cholesterin und Fibrinogen aus dem Blut entfernen. Seit August 1985 wurden in Göttingen 700 HELP-Behandlungen an 13 Patienten durchgeführt, ohne daß Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Behandlung aus medizinischen Gründen erforderlich gemacht hätte, beobachtet wurden.

Bei einer in wöchentlichen Abständen durchgeführten Behandlung von 31 Plasma gelingt es, die LDL-Spiegel auf etwa 40% des Wertes vor der Behandlung zu senken. Die HDL-Cholesterinspiegel bleiben unverändert oder zeigen einen leichten Anstieg.

Bei unseren Patienten mit schwerer diffuser KHK kam es unter der Behandlung zu einer deutlichen und anhaltenden Verbesserung der klinischen Symptomatik, wie Schwere und Häufigkeit der Angina-pectoris-Anfälle und Abnahme der Belastungsdyspnoe. Bei einem Kind mit homozygoter Hyper- β -Lipoproteinämie bildeten sich multiple Xantomata nach 14monatiger Behandlung weitgehend zurück.

Zur Zeit wird in einer multizentrischen Studie geprüft, ob die drastische Absenkung der LDL-Cholesterin- und Fibrinogenspiegel auch zu einer Regression der Koronarsklerose führt.

225. Neue Therapieansätze der schweren Hypercholesterinämie: Langzeitanwendung von Simvastatin (MK-733) alleine und seine Kombination mit der LDL-Apherese-(H.E.L.P.-)Behandlung. Thierry J., Creutzfeldt C., Janning G., Schuff-Werner P., Creutzfeldt W., Seidel D. (Abteilung Klinische Chemie, Universitätsklinik Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, D-3400 Göttingen)

Die Entdeckung von Hemmstoffen der Cholesterinbiosynthese sowie die Entwicklung und Anwendung extracorporaler Verfahren zur LDL-Elimination ermöglichen erstmals eine sehr effektive Behandlung auch schwerster Formen der Hypercholesterinämie.

Im Rahmen einer klinischen Phase-III-Studie wurde an 24 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie die Langzeitwirkung (12 Monate) eines neuen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors (Simvastatin, Synvinolin, Mk-733) auf den Fettstoffwechsel geprüft. Zu Beginn der Studie und in regelmäßigen Abständen wurden eine differenzierte Lipid- und Lipoproteinanalytik erhoben sowie die Apoproteine A1, B, Lipoprotein (a), klinisch-

chemische, hämatologische und endokrinologische Überwachungsparameter bestimmt. In zunächst viertel- dann halbjährlichen Abständen fanden klinische und ophthalmologische Untersuchungen statt. Vor Therapiebeginn lag das LDL-Cholesterin in einem Bereich von 200 bis 450 mg/dl ($x = 305 \pm 83,9$). Die Patienten erhielten abends 5, 10, 20, 40 mg Simvastatin mit einer Dosissteigerung in sechswöchigen Abständen. Unter dieser Therapie fanden wir bei allen Probanden eine dauerhafte Abnahme des LDL-Cholesterins bis zu -40% des Ausgangswertes, ohne daß unerwartete Wirkungen zu beobachten gewesen wären. Die Studien-Compliance betrug 100%.

Auch unter einer maximalen Simvastatin-Medikation (40 mg/d) lagen die LDL-Cholesterin-Spiegel bei einigen Patienten trotz deutlicher Absenkung immer noch in einem eindeutig atherogenen Bereich (>180 mg/dl). Bei sechs solcher Patienten, bei denen auch eine gesicherte KHK vorlag, führten wir daher zusätzlich eine wöchentliche bis vierzehntägige LDL-Apherese mit dem H.E.L.P.-System durch. Unter dieser gut verträglichen und ohne Komplikationen verlaufenden Kombinationstherapie konnte das LDL-Cholesterin um weitere 50% gesenkt werden. Dies entspricht einer effektiven LDL-Abnahme um -70%. Es ließen sich somit bei allen mit Simvastatin und der LDL-Apherese behandelten Hypercholesterinämikern juvenile LDL-Cholesterin-Spiegel von <120 mg/dl erreichen. Die Anwendung von Simvastatin ermöglichte zudem bei einigen mit der LDL-Apherese (H.E.L.P.) therapierten Patienten eine Verlängerung der Behandlungsintervalle. Dieser neue Therapieansatz erlaubt die berechtigte Hoffnung, daß unter einer solchen Behandlungskombination nicht nur die Progression einer frühzeitigen KHK gestoppt, sondern auch eine Rückbildung präexistenter Gefäßläsionen eintreten wird. Dies ist Ziel einer gegenwärtig an unserer Klinik durchgeführten Studie.

226. Besteht eine Beziehung zwischen genetisch vorgegebener LDL-Rezeptorausstattung und der Wirkung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auf den Plasmacholesterinspiegel? Thierry J., Walli A. K., Creutzfeldt W., Seidel D. (Abteilung Klinische Chemie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, D-3400 Göttingen)

Die sich von Schimmelpilzprodukten herleitende Substanzklasse von Hemmern der Cholesterinbiosynthese bewirken in der Regel eine sehr effektive Senkung der Plasma-LDL-Cholesterinspiegel um 20-40%. Die durch diese Stoffe verursachte kompetitive Hemmung der mikrosomalen HMG-CoA-Reduktase hat über eine Verminderung der intrazellulären Cholesterinkonzentration die Aktivierung zuvor supprimierter LDL-Rezeptoren zur Folge. Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung der LDL-Elimination aus dem Plasma, der LDL-FCR. Normalerweise werden etwa 80% der LDL über die LDL-(ApoB/E)-Rezeptoren der Hepatozyten aus dem Plasma geklärt. Diese Regulation läßt die Vermu-

tung zu, daß die Senkung des Plasma-LDL-Cholesterins durch HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren zumindest teilweise von der genetisch vorgegebenen LDL-Rezeptorausstattung des Körpers abhängig ist. Um diese Hypothese zu prüfen, führten wir bei 24 Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin $x = 304 \pm 87$ mg/dl) eine LDL-Rezeptoranalytik an aus Hautbiopsien gewonnenen Fibroblastenkulturen durch. 37% der Patienten zeigten eine normale LDL-Rezeptorfunktion (80–100% LDL-Rezeptoraktivität), 12% verfügten über eine Rezeptoraktivität zwischen 60–80%, 51% wiesen nur eine LDL-Rezeptoraktivität von 20–60% auf. Bei der letzteren Patientengruppe liegt nach unserer derzeitigen Definition eine heterozygote Form der monogenen familiären Hypercholesterinämie vor. Die Hypercholesterinämie der anderen Patienten war vermutlich polygen bedingt, wobei hier der Einfluß von Umweltfaktoren eine große Rolle spielen dürfte.

Alle Patienten wurden mit dem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor Simvastatin (Synvinolin, MK-733) in einer Dosierung bis zu 40 mg/d behandelt. Hierunter fanden wir eine ausgeprägte Abnahme des LDL-Cholesterins von -20 bis -55%. Diese unterschiedliche Ansprechbarkeit der Patienten zeigte keine Abhängigkeit von ihrer fibrozytären LDL-Rezeptorausstattung. So hatte MK-733 bei Patienten mit einem ausgeprägten LDL-Rezeptordefekt durchaus eine beachtliche Wirkung, wohingegen bei einigen Patienten mit normaler Rezeptorausstattung relativ geringe Effekte erzielt wurden. Die Stoffwechselwirkung von MK-733 läßt sich somit nicht vorwiegend auf eine Rezeptoraktivierung zurückführen. Zusätzlich könnte eine Hemmung der VLDL-Synthese und damit auch eine Reduzierung der LDL-Bildung von Bedeutung sein. Auch mag sich eine medikamentenbedingte LDL-Modifikation auf die Affinität des Lipoproteins zu seinem Rezeptor positiv auswirken.

227. Vergleich von cholesterinsenkenden Arzneimitteln mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (MK 733) in der Behandlung von zellbiochemisch gesicherter familiärer Hypercholesterinämie. Keller Chr., Wolfram G., Schuster H., Zöllner N. (Medizinische Poliklinik der Universität München, Pettenkoferstr. 8a, D-8000 München 2)

13 Patienten, 9 Männer, 4 Frauen, im Alter von 28 bis 66 Jahren, mit zellbiochemisch bewiesenem LDL-Rezeptordefekt und ausgeprägter Hypercholesterinämie sowie 4 Patienten, 3 Männer, 1 Frau, im Alter von 39 bis 64 Jahren mit Hypercholesterinämie aus Familien mit familiärer gemischter Hyperlipidämie, alle mit Atherosklerose der Coronararterien und/oder Carotis und/oder Beinarterien wurden seit 1982 mit folgenden cholesterinsenkenden Arzneimitteln behandelt: Anionenaustauschharz, Nikotinsäure, Fibrat-Analoga oder später mit einer Kombination aus Anionenaustauschharz/Nicotinsäure oder Fibrat-Analogen. Im besten Falle konnte mit einer Monotherapie eine Senkung des Cholesterins von durchschnittlich 422 mg/dl auf 288 mg/dl

erreicht werden. Die Kombinationstherapie war nicht erfolgreicher.

Seit 10 Monaten werden die Patienten mit MK 733 behandelt. 8 Patienten erzielten mit der Maximaldosierung von 40 mg täglich eine Senkung des Cholesterins auf Werte unter 300 mg/dl von durchschnittlich 376 mg/dl auf 255 mg/dl. 7 Patienten von 476 mg/dl auf durchschnittlich 365 mg/dl. Der zugrundeliegende genetische Defekt der Hypercholesterinämie spielte für die erzielte Cholesterinsenkung keine Rolle. 4 der unzureichend mit MK 733 behandelten Patienten nehmen inzwischen zusätzlich ein Anionenaustauschharz. 3 von ihnen erzielten damit eine weitere Senkung auf durchschnittlich 266 mg/dl.

Unerwünschte Wirkungen, insbesondere des neuen Arzneimittels MK 733, traten nur gelegentlich in Form von geringfügigen Erhöhungen der CPK oder der Transaminasen auf.

Stoffwechsel und Ernährung II

Vorsitz: Caspary W., Frankfurt; Steinhardt H. J., Mainz

228. Langzeitbehandlung der primären Hypercholesterinämie mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Synvinolin. Ditschuneit H. H., Reiner M., Ditschuneit H. (Abteilung Ernährungswissenschaften und Gastroenterologie der Medizinischen Klinik der Universität Ulm, Steinhövelstraße 9, D-7900 Ulm)

Die cholesterinsenkende Wirkung von Synvinolin (MK-733, ein dem Mevinolin ähnlicher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor) konnte in verschiedenen Studien eindrucksvoll nachgewiesen werden. Die Biosynthese des Cholesterins wird gehemmt und der LDL-Umsatz wird gesteigert. Aber an Zellkulturen konnte gezeigt werden, daß durch Mevinolin kompensatorisch die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase gesteigert wird. Es stellte sich die Frage, ob Synvinolin bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie langfristig den Cholesterinspiegel senken kann.

19 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (3 w, 6 m, Typ II a, 4 w, 6 m, Typ II b) wurden nach einer eingangs doppelblind, placebokontrolliert durchgeführten Studie in einer weitergehenden offenen Studie mit tgl. 20 (7 Patienten) und 40 mg (12 Patienten) Synvinolin behandelt. Die Patienten waren 50,7 (21–64) Jahre alt, und das Körpergewicht betrug 104,9 (91–118)% des Normalgewichts. Der Cholesterinspiegel betrug zu Beginn der Behandlung im Mittel 8,56 (6,59–21,29) und der Triglyceridspiegel 2,20 (0,90–4,02) mmol/l. Allen Patienten wurde eine lipid-senkende Diät verordnet. Neben den laborchemischen Routineparametern in 4–8wöchigen Abständen wurden Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride