

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- $\beta$ -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-