

**Aus dem Institut für Molekulare Zellbiologie
des Zentrums für Experimentelle Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf**

Universität Hamburg

Direktorin: Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

**Effektivität und Sicherheit von Fenofibrat in Kombination mit
Cerivastatin bei Patienten mit einer gemischten
Hyperlipoproteinämie- vor der Rücknahme Cerivastatins von dem
Arzneimittelmarkt**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Ricarda Granes

aus Hamburg

Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 10.02.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Beisiegel

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Beil

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Rinninger

Für Charlotte

EINLEITUNG	3
1.1 ERLÄUTERUNG DER THEMATIK	3
1.2 LIPOPROTEINSTOFFWECHSEL IM PLASMA	4
1.2.1 Exogener Stoffwechselweg	5
1.2.2 Endogener Stoffwechselweg	6
1.2.3 Reverser Cholesterintransport	7
1.2.4 Lipoprotein Lp(a)	8
1.3 APOLIPOPROTEINE IM PLASMA	8
1.3.1 Apolipoproteine A-I, -II und -IV	9
1.3.2 Apolipoprotein B-48 und -100	10
1.3.3 Apolipoprotein C-I, -II, -III	11
1.3.4 Apolipoprotein E	12
1.4 LDL-REZEPTOR UND LDL-REZEPTOR RELATED PROTEIN (LRP)	15
1.5 LIPOPROTEINLIPASE	17
1.5.1 Struktur	17
1.5.2 Lokalisation	18
1.5.3 Funktionelle Bedeutung	19
1.6 HYPERTRIGLYZERIDÄMIE UND ARTERIOSKLEROSE	20
1.7 HYPERLIPOPROTEINÄMIEN	21
1.7.1 Gemischte Hyperlipoproteinämien	22
1.7.2 Typ-III Hyperlipoproteinämie	24
1.7.3 Reine Hypercholesterinämie	25
1.8 SEKUNDÄRE HYPERLIPOPROTEINÄMIEN	26
1.9 THERAPIE DER HYPERLIPOPROTEINÄMIEN	29
1.9.1 Behandlung durch Ernährungsumstellung	29
1.9.2 Pharmakologische Lipidtherapie	30
1.9.3 Fenofibrat	32
1.9.4 Cerivastatin	35
1.10 ZIEL DER ARBEIT	37
2. STUDIENPATIENTEN, MATERIALIEN UND METHODEN	38
2.1 AUFBAU DER STUDIE	38
2.1.2 Studiendesign	38
2.1.2 Einschlusskriterien	39
2.1.3 Ausschlusskriterien	41
2.1.4 Visiten VI-V4 und Blutentnahmen BV2-BV4	42
2.2 PATIENTEN	44
2.2.1 Patientencharakterisierung	44
2.2.2 Einverständniserklärung und Votum der Ethikkommission	45
2.3 MATERIALIEN	45
2.4 METHODEN	46
2.4.1 Blutentnahmen	46
2.4.2 Dichtegradienten	47
3. ERGEBNISSE	50
3.1 REKRUTIERUNGSÜBERSICHT	50
3.1.1 Nicht-ingeschlossene Patienten	50
3.1.2 Randomisierte Patienten	55
3.2 VERLAUFSBESCHREIBUNGEN	56

3.2.1	<i>Patient TB</i>	58
3.2.2	<i>Patient WJ</i>	61
3.2.3	<i>Patient ZU</i>	64
3.2.4	<i>Patient MJ</i>	67
3.2.5	<i>Patientin LS</i>	70
3.3	SICHERHEITSPARAMETER	73
3.4	NEBENWIRKUNGEN	74
4.	DISKUSSION	75
4.1	EFFEKTIVITÄT	75
4.2	SICHERHEIT	79
5.	ZUSAMMENFASSUNG	83
	LITERATURVERZEICHNIS	85
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	97
A.	DANKSAGUNG	99
B.	LEBENS LAUF	100
C.	ANHANG	101
	ANHANG I: REKRUTIERUNGSÜBERSICHT	101
	ANHANG II: PATIENTENAUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG	102
	ANHANG III: PATIENTENINFORMATION	103
	ANHANG IV: VOTUM DER ETHIK-KOMMISSION	105
	ANHANG V: EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	107

EINLEITUNG

1.1 Erläuterung der Thematik

Eine monoätiologische Betrachtungsweise wird den komplizierten pathogenetischen Vorgängen der Arteriosklerose nicht gerecht. Eine Vielzahl von endogenen und exogenen Faktoren, wie z.B. Hypertonie, Nikotinabusus, Störungen des Fettstoffwechsels, Diabetes mellitus, begünstigen das Krankheitsgeschehen. Bedeutsam ist, dass beim Zusammenwirken mehrerer Faktoren das Morbiditätsrisiko nahezu exponentiell ansteigt.

Klinisch manifestiert sich die Arteriosklerose vor allem als koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Insuffizienz und als periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Hyperlipoproteinämien (HLP) nehmen eine führende Position auf der Risikofaktorenskala ein und sind somit an der Entwicklung einer Arteriosklerose maßgeblich beteiligt. Die Relation zwischen erhöhtem LDL-Cholesterin und der frühzeitigen Entstehung einer koronaren Herzkrankheit sind heute unumstritten und auch zu einem großen Teil pathophysiologisch aufgeklärt^{1,2,3}.

Bis vor einigen Jahren war es jedoch fraglich, ob erhöhte Triglyzeridparameter einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit darstellen. KHK-Genese und Triglyzeride wurden zwar schon 1959 erstmals in Zusammenhang gebracht⁴, aber epidemiologische Studien konnten erst in den neunziger Jahren beweisen, dass Triglyzeride und die Entwicklung einer Arteriosklerose in einem engen Zusammenhang stehen, bzw. dass Triglyzeride einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für die Genese der Arteriosklerose darstellen^{5,6}.

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer klinischen Studie, in der die Lipidsenker Fenofibrat kombiniert mit Cerivastatin auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurden. Sie befasst sich außerdem mit den Patientenrekrutierungsschwierigkeiten und diskutiert die Notwendigkeit dieser Kombinationstherapie.

¹ Assmann, Schulte 1986

² Frick et al. 1987

³ Kannel et al. 1971

⁴ Albrink, Man 1959

⁵ Austin 1991

⁶ Assmann 1992

1.2 Lipoproteinstoffwechsel im Plasma

Lipide sind für die physiologischen Vorgänge im menschlichen Organismus von größter Bedeutung. Insbesondere Cholesterin, Triglyzeride und Phospholipide nehmen an verschiedenen physiologischen Stoffwechselprozessen im menschlichen Körper teil. Cholesterin ist Ausgangsstoff für die Synthese von Steroidhormonen, Vitamin D und Gallensäuren. Außerdem trägt Cholesterin zusammen mit Phospholipiden zum Zellmembranenaufbau bei. Triglyzeride dienen als Energielieferant.

Es gehört zur chemischen Natur der Lipide primär nicht wasserlöslich zu sein. Um aber im wässrigen Milieu (z.B. Blut) transportiert zu werden, bedarf es einer hydrophilen Transportform der Lipide. Plasmalipoproteine entsprechen durch ihren Aufbau diesen Anforderungen und sind somit für den Transport der Lipide im Blut zuständig. Sie enthalten im Zentrum die hydrophoben Lipide vor allem Cholesterinester und Triglyzeride, die von einer Art Hülle aus hydrophilen Proteinen, den sogenannten Apolipoproteinen, und amphiphilen Phospholipiden und freiem Cholesterin umgeben sind. Die apolaren Anteile der amphiphilen Hüllenbestandteile sind zum Kern hin gerichtet, während die polaren Anteile und Apolipoproteine auf der Oberfläche der Lipoproteine die Löslichkeit im wässrigen Milieu gewährleisten.

Nicht nur als Strukturelement sondern auch als Regulatoren des Lipoproteinstoffwechsels kommt den Apolipoproteinen eine besondere Bedeutung zu. Als Kofaktoren von Enzymen dienen sie der Aktivierung und Hemmung des Katabolismus der Lipoproteine und sind als spezifische Liganden an der Vermittlung der zellulären Bindung und Aufnahme von Lipoproteinen maßgeblich beteiligt.

Lipoproteine lassen sich aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften in unterschiedlichen Verfahren voneinander trennen. Um eine elektrophoretische Trennung zu erreichen, müssen die Lipoproteine auf Agarose- oder Polyacrylamidgel aufgetragen werden, an welches eine elektrische Spannung angelegt wird. Lipoproteine besitzen bei definiertem pH-Wert eine unterschiedliche Nettoladung und wandern dadurch ungleich weit im elektrischen Feld. Abhängig von der Weite erfolgt die Benennung. Es gibt folgende drei Hauptklassen: prä β -, β - und α - Lipoproteine.

Die gängige Nomenklatur der Lipoproteine bezieht sich aber auf das Verfahren der präparativen Ultrazentrifugation, bei dem die Lipoproteine aufgrund ihrer Dichte in fünf Hauptklassen unterschieden werden:

Chylomikronen, VLDL (Very Low Density Lipoproteins), LDL (Low Density Lipoproteins), IDL (Intermediate Density Lipoproteins) und HDL (High Density Lipoproteins).

Der Metabolismus der Lipoproteine kann in drei verschiedene metabolische Wege eingeteilt werden. Sie unterscheiden sich sowohl in Herkunft als auch in der Lipidzusammensetzung der Lipoproteine. Als *exogener Stoffwechselweg* wird die Aufnahme der Nahrungslipide in den Blutkreislauf und deren Transport zur Leber bezeichnet. Die Versorgung peripherer Gewebe mit Triglyzeriden und Cholesterin, wird durch den *endogenen Stoffwechselweg* gewährleistet. Überschüssiges Cholesterin wird über den *reversen Cholesterintransport* aus peripheren Zellen und Makrophagen zur Leber transportiert.

1.2.1 Exogener Stoffwechselweg

Die durch die Nahrung aufgenommenen exogenen Lipide, vor allem Triglyzeride, erreichen den Darm in teilweise hydrolysierte Form. Dieser Prozess beginnt bereits durch ortsständige Lipasen in Mund und Magen⁷. Im Duodenum kommt es zur endgültigen Aufspaltung der Triglyzeride durch die Pankreaslipase. Um die freien Fettsäuren in die Dünndarmmukosa aufnehmen zu können, müssen diese zuvor durch Gallensäure emulgiert werden. Diese Komplexe, sogenannte Mizellen, werden von den Enterozyten aufgenommen und dort sofort wieder revereestert. Die entstandenen Triglyzeride werden mit Cholesterin, Phospholipiden und Apolipoproteinen A-I, -IV (strukturelle Funktion) und B-48 (binden Triglyzeride unter Mithilfe des Mikrosomalen-Triglyzerid-Transfer Proteins)^{8,9} komplexiert und werden als Chylomikronen in die intestinale Lymphe sezerniert. Über die Lymphbahn, unter Umgehung der Leber, erreichen die Chylomikronen das venöse Blut.

Hier erfolgt die Aufnahme weiterer Apolipoproteine (Apo-C I,-II,-III) von den zirkulierenden HDL. Das Apo C-II besitzt eine essentielle Rolle in der intravaskulären Triglyzeridspaltung.

⁷ Hamosh 1975

⁸ Wetterau 1990

⁹ Jamil 1995

Es dient als Kofaktor der endothelständigen Lipoproteinlipase¹⁰, die die Triglyzeride der Chylomikronen während der intravasalen Passage im Kern hydrolysiert¹¹. Es entstehen einerseits freie Fettsäuren, die als Energielieferanten in Muskelzellen dienen, im Fettgewebe gespeichert oder als Membranbausteine verwertet werden¹². Zum anderen verändern sich die Chylomikronen durch den Austausch und die Aufnahme von weiteren Apolipoproteinen (Apo-E) und Lipiden aus den HDL. Sie werden zu Chylomikronen-Remnants (CR). Da die Apolipoproteine der C-Klasse eine inhibitorische Wirkung auf die zelluläre Aufnahme der CR haben, werden sie abgespalten, während die Apo E an den Remnants verbleiben. Zusammen mit der Lipoproteinlipase, die sich vom Endothel gelöst hat und Teil der Remnants geworden ist, vermitteln sie die Bindung der CR an die LDL-Rezeptoren¹³, durch die eine hepatische Aufnahme der Remnants gewährleistet wird.

1.2.2 Endogener Stoffwechselweg

Die Lipide, die mit Aufnahme der Chylomikronen-Remnants in die Leber gelangen, werden zusammen mit endogen synthetisierten Cholesterin und Triglyzeriden zu VLDL¹⁴. Apolipoprotein B-100, Apo E und Apo C sind Bestandteile der VLDL, die aus den Hepatozyten in die Blutbahn sezerniert werden, wo sich ihre Zusammensetzung, ähnlich dem Chylomikronen-Stoffwechsel, ändert.

Intravasal hydrolysiert die Lipoproteinlipase, unterstützt von dem Apo C-II als Kofaktor, die Triglyzeride. Weitere Apo C- und Apo E-Anteile werden von der HDL übernommen, im Gegenzug werden freies Cholesterin und Phospholipide auf die HDL übertragen. Das freie Cholesterin wird dort verestert und wieder zurück auf die VLDL transferiert¹⁵.

Es entstehen IDL (intermediate density lipoproteins), die zu einem Teil in die Leber aufgenommen werden und zum anderen Teil zu LDL hydrolysiert werden. An beiden Stoffwechselschritten ist Apo E beteiligt. Die Hydrolyse der Triglyzeride der IDL scheint durch die hepatische Lipase ermöglicht zu werden¹⁶.

¹⁰ Breckenridge 1978

¹¹ Eisenberg et al. 1992

¹² Olivecrona, Bengtsson-Olivecrona 1993

¹³ Beisiegel et al. 1989

¹⁴ Gibbons 1990

¹⁵ Kunitake 1992

¹⁶ Griffin et al. 1994

Die LDL sind cholesterinreiche, mit Apo B-100 bestückte Lipoproteine, die zu zwei Drittel über LDL-Rezeptoren endozytiert und lysosomal abgebaut werden. Das frei werdene Cholesterin kann dann weiter verstoffwechselt werden.

Das verbleibene Drittel der LDL wird unabhängig von LDL-Rezeptoren eliminiert. Sogenannte Scavenger-Rezeptoren, die von Makrophagen exprimiert werden, binden LDL-Partikel, die sich bereits länger im intravaskulärem System befinden oder durch Oxidation oder Acetylierung verändert wurden. Durch die Aufnahme dieser LDL (Scavenger pathway) in die Makrophagen können sich diese in Schaumzellen umwandeln. Schaumzellen lagern sich in die Intima der Blutgefäße ein und sind an der Entstehung arteriosklerotischer Plaques beteiligt. Dem Scavenger pathway wird somit eine große Bedeutung in der Arteriosklerosegenese beigemessen¹⁷.

1.2.3 Reverser Cholesterintransport

Überschüssiges Cholesterin in extrahepatischen peripheren Geweben wird zum größten Teil in die Leber zurückgeführt. Für diesen Rücktransport des Cholesterins bildet die Leber diskoidale lipidarme HDL, die mit den Apolipoproteinen A-I, A-II und Apo E ausgestattet sind. Die HDL nehmen freies Cholesterin aus der Peripherie auf und verestern dieses durch das Enzym LCAT (Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase). Apo-A dient bei der Veresterung als Kofaktor. Durch die Anhäufung der so gewonnenen Cholesterinester nehmen die diskoiden HDL an Größe zu und werden sphärisch.

Cholesterinreiche HDL werden entweder rezeptorvermittelt von der Leber aufgenommen oder können durch die Vermittlung des Cholesterinester-Transferproteins (CETP)¹⁸ die Cholesterinester im Austausch von Triglyzeriden auf VLDL und LDL übertragen, die dann wiederum durch die LDL-Rezeptor vermittelte Aufnahme in die Leber aus dem intravasalen System entfernt werden¹⁹.

Mit Unterstützung der hepatischen Lipase können die triglyzeridreichen HDL recycelt werden und wieder in den reversen Cholesterintransport einsteigen.

Den HDL kommen durch die beschriebenen Mechanismen eine gefäßprotektive Rolle zu.

¹⁷ Brown, Goldstein 1995

¹⁸ Tall 1993

¹⁹ Pieters et al. 1994

1.2.4. Lipoprotein Lp(a)

Das Lipoprotein Lp(a) ist in seinem Aufbau dem LDL-Partikel ähnlich. Es besitzt zusätzlich das Apolipoprotein (a), das mit Plasminogen um die Bindungsstelle an den Endothelzellen konkurriert²⁰, welches die antiplasminogene Wirkung erklärt. Durch gesteigerte Expression des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1) bei erhöhten Lp(a)-Serumkonzentrationen wird die lokale Thrombolyse gehemmt, wodurch eine Plaquebildung begünstigt wird. Lp(a) scheint auch selbst an der Plaque Bildung beteiligt zu sein, da das intakte Lp(a)-Lipoproteinpartikel in einigen Läsionen gefunden wurde²¹.

Das Lp(a) ist weitestgehend unabhängig vom Stoffwechsel des LDL, obwohl transgene Mäuse, die eine erhöhte Anzahl von humanen LDL-Rezeptoren exprimiert hatten, injizierte Lp(a)-Konzentrationen schneller abbauten als normale Mäuse²².

Erhöhte Lp(a)-Konzentrationen stellen einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose dar. Besonders in Verbindung mit einem erhöhten LDL-Plasmaspiegel steigt das Risiko erheblich an. In diesem Fall sollten alle anderen beeinflussbaren Risikofaktoren eliminiert und das LDL so niedrig wie möglich gesenkt werden.

1.3 Apolipoproteine im Plasma

Apolipoproteine dienen dem Lipoproteinstoffwechsel als Strukturelemente und Regulatoren. Für den Lipoproteinmetabolismus ist es unerlässlich, dass Apolipoproteine intakt synthetisiert werden, da sonst Störungen des Lipidstoffwechsels entstehen, die sich klinisch u.a. in Hyperlipoproteinämien äußern können.

In Tabelle 1 werden die klassischen Apolipoproteine und ihre Eigenschaften vorgestellt.

²⁰ Miles et al. 1989

²¹ Beisiegel et al. 1990

²² Hofmann et al. 1990

Apolipoprotein	Genlokus	Molekulargewicht (kDa)	Lipoproteinklasse	Hauptsyntheseort
A-I	11	28	HDL	Leber, Darm
A-II	1	18	HDL	Leber
A-IV	11	45	Chylomikronen, VLDL, HDL	Darm
B-48	2	500	Chylomikronen, VLDL, IDL, LDL	Darm
B-100	2	250	Chylomikronen, VLDL, IDL	Leber, Darm
C-I,-II,-III	19,19,11	7,10,10	Chylomikronen, VLDL, HDL	Leber
E	19	34	Chylomikronen, VLDL,IDL, HDL	Leber, Makrophagen, Gehirn
Apo(a)	6	500		Leber

Tabelle 1²³: Eigenschaften der Apolipoproteine: Der Tabelle sind Genlokus, Molekulargewicht, Lipoproteinklassen, mit denen die Apolipoproteine assoziiert werden, und Syntheseort zu entnehmen.

1.3.1 Apolipoproteine A-I,-II und -IV

Die Apolipoproteine Apo A-I und -II sind die typischen Apolipoproteine der HDL. Während Apo A-I und-IV auf Chromosom 11 zu finden sind, befindet sich Apo A-II auf Chromosom 1.

Für den HDL-Metabolismus sind die Funktionen des Apolipoproteins Apo A-I am bedeutendsten. Einerseits dient es als Strukturapolipoprotein, andererseits nimmt es eine Coenzym-Rolle der LCAT ein und ist somit maßgeblich an der Veresterung des freien Cholesterins beteiligt. Das Apolipoprotein Apo A-I soll, wie auch Apo A-II und Apo A-IV, als Ligand für die Interaktion mit dem HDL-Rezeptor der Leber dienen²⁴. Aufgrund dieser drei Funktionen ist das Apolipoprotein Apo A-I ein wichtiger Faktor für den intakten reversen Cholesterintransport, der für den Transport und den Abbau des Cholesterins aus der Peripherie verantwortlich ist.

²³ Brewer Jr. et al. 1991

²⁴ Hoeg et al. 1985

Eine Vielzahl von Punktmutationen, die das Apolipoprotein Apo A-I betreffen, sind bekannt. Die meisten äußern sich aber nicht in einer erniedrigten Plasma-HDL-Konzentration²⁵. Zwei Mutationen, nämlich die Deletion von Lysin 107 und die Substitution von Prolin 165 durch Arginin, werden mit einer Reduktion der HDL in Verbindung gebracht²⁶.

Abhängig vom Mutationsort und der Mutationsart kommt es zu verschiedenen Ausmaßen in der Synthese der Apolipoproteine. Durch den gemeinsamen Genlocus der Apolipoproteine Apo A-I, -IV und C-III auf Chromosom 11 kann es durch eine einzige Mutation zum Verlust dieser drei Apolipoproteine kommen.

Der alleinige Verlust von Apo A-I oder kombiniert mit erniedrigten oder fehlenden Apo-IV- und C-III-Konzentration resultiert in einer stark verminderten bzw. virtuell fehlenden HDL-Plasmakonzentration. Erniedrigte HDL-Konzentrationen sind aufgrund der inversen Korrelation zwischen arteriosklerotisch bedingten Herz-Kreislauf-erkrankungen und der HDL-Cholesterin-Konzentration²⁷ ein bedeutender Risikofaktor für die frühzeitige Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit.

1.3.2 Apolipoprotein B-48 und -100

Die Synthesorte der Apolipoproteine Apo B-48 und -100 sind der Darm und die Leber. Beide genetischen Codes befinden sich auf Chromosom 2

Apo B-48 ist das bedeutendste Apolipoprotein der Chylomikronen, denen es zum einen als Strukturelement dient, zum anderen fungiert es als Bindungsstelle der freien Fettsäuren. Durch diesen Vorgang, welcher mit Hilfe des Mikrosomalen-Triglyzerid-Transfer Proteins^{28 29} abläuft, entstehen Chylomikronen. Apo B-48 entspricht der verkürzten Form des hepatischen Apo B-100 und wird ausschließlich in den Enterozyten des Darms synthetisiert. Kommt es aufgrund eines genetischen Defekts zu einer Fehlsynthese des Apo B-48, können weder Chylomikronen noch VLDL entstehen.

Apolipoprotein B-100 nimmt eine wichtige Rolle im LDL-Metabolismus ein. Neben der Strukturproteinfunktion für die VLDL, dient es vor allem als Ligand für den LDL-

²⁵ Brewer Jr. et al. 1991

²⁶ von Eckardstein et al. 1989

²⁷ Assmann, Schulte 1992

²⁸ Wetterau 1990

²⁹ Breckenridge 1978

Rezeptor. Der 'Familiäre Apo B-100 Defekt' ist eine Mutation im Apo B-100-Gen, Substitution von Glutamin durch Arginin bei Aminosäure 3500³⁰, der mit einer verminderten Bindungskraft der LDL an den LDL-Rezeptor assoziiert wird. Dieses verzögert die Eliminierung der LDL aus dem Blutplasma und erhöht den LDL-Plasmaspiegel.

Ein anderer genetischer Defekt, der das Apo B-Gen betrifft, manifestiert sich klinisch als Homozygote Familiäre Hypobetalipoproteinämie. Patienten, bei denen die Apolipoproteine B nicht intakt synthetisiert werden, bilden keine Chylomikronen oder VLDL. IDL und LDL fehlen vollständig. Die HDL sind die einzigen Lipoproteine, die im Blutplasma zirkulieren. Das Krankheitsbild der heterozygoten Form unterscheidet sich von der homozygoten in der LDL-Plasmakonzentration, die sich etwa bei 50% der normalen LDL-Lipidparameter befinden³¹.

1.3.3 Apolipoprotein C-I, -II, -III

Die Apolipoproteine der C-Gruppe haben alle ein ähnlich niedriges molekulares Gewicht und befinden sich auf zwei verschiedenen Genloci. Apo C-I und -II befinden sich auf Chromosom 19, während sich Apo C-III auf Chromosom 11 befindet. Die Apo Cs werden mit den HDL, den VLDL und den Chylomikronen assoziiert.

Es sind äußerst wenig Fälle bekannt, in denen es zu natürlichen Mutationen im Apo C-I Gen gekommen ist. In einem Fall handelt es sich um einen Patienten mit Chylomikronämie, der kombiniert mit einem Apo C-II Defekt, zu wenig Apo C-I exprimiert. Es ist in diesem Fall zu beobachten, dass die Konzentration von verestertem Cholesterin in den HDL deutlich niedriger ist als in Fällen mit reinem Apo C-II Defekt. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass der Apo C-I Defekt eine modulierende Wirkung auf die LCAT hat³². Gesichert ist, dass das Apolipoprotein Apo C-I die hepatische Aufnahme von triglyzeridreichen Lipoproteinen (TRL) inhibiert und so deren Verweildauer im Plasma verlängert, welches deren Umwandlung zu LDL-Partikeln erleichtert³³.

³⁰ Brewer Jr et al. 1991

³¹ Herbert et al. 1978

³² Jong et al. 1999

³³ Jong et al. 1996

Die Folgen eines Gendefekts des Apo C-III sind noch nicht ausreichend geklärt. In Versuchen mit transgenen Mäusen ergaben sich folgende Ansätze. Apo C-III scheint die Lipolyse der TRL zu inhibieren, so dass sich diese schlecht lipolysierten Partikel aufgrund der geringen Bindungskapazität zu hepatischen Rezeptoren im Plasma akkumulieren. Diese geringe Bindungsaffinität ist durch die Lipidzusammensetzung, die größeren Ausmaße oder die Anwesenheit des Apo C-III auf dem Lipoprotein zu erklären. Diese Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass die Menge des Apolipoproteins Apo C-III auf dem Lipoproteinpartikel die entscheidende Rolle in der Modulation im Triglyzeridmetabolismus spielt und dadurch eine Hypertriglyzeridämie impliziert werden könnte³⁴.

Das Apolipoprotein Apo C-II ist im Triglyzeridmetabolismus von essentieller Bedeutung. Es fungiert als aktivierender Faktor für die Lipoproteinlipase (LPL), dem wichtigsten Enzym der Triglyzeridspaltung. Die Bedeutung des Apo C-II wird deutlich anhand von Patienten, bei denen die Produktion des Apo C-II aufgrund eines genetischen Defekts strukturell oder quantitativ verändert ist. Schon kleinere genetische Defekte führen zu hohen Triglyzeridkonzentrationen im Blutplasma. Auch eine Überproduktion des Apo C-II äußert sich in einer Hypertriglyzeridämie, da Apo C-II Überschuss auf den Lipoproteinpartikeln die LPL vermittelte Lipolyse inhibiert³⁵.

1.3.4 Apolipoprotein E

Dem Apolipoprotein Apo E wird in der klinischen Diagnostik eine wichtige Bedeutung beigemessen. So können anhand von Apo E-Bestimmungen mögliche Prädispositionen für die Entwicklung einer Hyperlipoproteinämie voraus gesagt werden.

Apo E nimmt eine zentrale Rolle im Lipoproteinstoffwechsel ein und soll deshalb in *Struktur* und *Funktion* im folgenden Abschnitt genauer beschrieben werden.

³⁴ Jong et al. 1999

³⁵ Jong et al. 1999

1.3.4.1 Struktur

Das Gen für das Apolipoprotein E kann gemeinsam mit Apo C-I und-II als Teil eines Apolipoprotein Gen-Clusters auf Chromosom 19 lokalisiert werden³⁶. Vier Exons und drei Introns bilden das Gen, wobei sich in Exon 4 der größte Anteil der proteinkodierenden Region befindet³⁷. Primär besteht das Translationsprodukt aus 317 Aminosäuren (AS). Nach Abspaltung des Signalpeptids (18 AS), wird das reife Protein aus 299 Aminosäuren gebildet³⁸.

Es existieren mehrere Syntheseorte des Apo E . Vorwiegend wird es in der Leber synthetisiert. Signifikante Mengen von Apo E-mRNA sind aber auch im Gehirn (Astrozyten)³⁹, in Makrophagen⁴⁰, in der Milz, der Lunge, der Nebenniere und Niere, der Muskulatur und den Gonaden gemessen worden.

Der Lipoproteinmetabolismus wird entscheidend durch den genetischen Polymorphismus des Apo E beeinflusst. Dieser Polymorphismus wurde zunächst durch isoelektrische Fokussierung entdeckt⁴¹ und später auf genetischer Ebene nachgewiesen. Drei Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ kodieren für je ein Isoprotein. Aufgrund des diploiden Genoms des Säugers ergeben sich drei homozygote, E-2/2, E-3/3, E-4/4, und drei heterozygote, E-2/3, E-3/4, E-2/4, Phänotypen. Der Phänotyp E-3/3 besteht am häufigsten und gilt als Normaltyp.

Die gemittelte Allelfrequenz für das Allel $\epsilon 3$ beträgt 77%, für $\epsilon 2$ 8% und für $\epsilon 4$ 15%⁴².

Die molekulare Grundlage der drei verschiedenen Isoformen des Apo E-Moleküls ist ein Aminosäuretausch an zwei Positionen.

Isoform	Apo E-3	Apo E-2	Apo E-4
Position 112	Cystein	Cystein	Arginin
Position 158	Arginin	Cystein	Arginin

Tabelle 2: Apoprotein E-Polymorphismus

³⁶ Olaisen et al. 1982

³⁷ Paik 1985

³⁸ Zannis et al. 1984

³⁹ Boyles 1985

⁴⁰ Basu 1982

⁴¹ Utermann et al. 1975

⁴² Davignon et al. 1988

Tabelle 2: **Apoprotein E-Polymorphismus** beschreibt den Aminosäuretausch an Position 112 und 158 und gibt die dazu gehörigen Isoformen des Apo E wieder. Der Wildtyp weist an Position 112 die AS Cystein auf, an Position 158 die AS Arginin. Die Isoform Apo E-2 weist an beiden Positionen der Aminosäurefrequenz Cystein auf, während das Apo E-4 beide Positionen mit der AS Arginin besetzt hat⁴³.

Das Apolipoprotein E weist zwei strukturelle Domänen auf, die unterschiedliche Aufgaben im Lipoproteinstoffwechsel erfüllen. Die aminoterminal Domäne (AS 20-165) beinhaltet die Region, die für die Bindung an den LDL-Rezeptor⁴⁴ verantwortlich ist. Diese Rezeptorinteraktion wird durch das Zusammenwirken der basischen Anteile des Proteins mit den negativ geladenen Aminosäuren der Ligandenbindungsregion im LDL-Rezeptor erklärt⁴⁵. Abweichungen resultieren in einer verminderten Bindungsaffinität.

Die carboxyterminale Domäne des Apolipoprotein E (AS 225-299) vermittelt die Lipidanbindung an das Molekül.

1.3.4.2 Funktionelle Bedeutung

Das Apolipoprotein Apo E ist ein wichtiger Bestandteil der Chylomikronen, der Chylomikronen-Remnants, der VLDL und der IDL. Durch seine Funktion als Rezeptorligand kommt dem Apo E eine zentrale Rolle sowohl im endogenem als auch im exogenem Lipoproteinstoffwechselweg zu. Das Apo E übernimmt eine Vermittlungsfunktion zur Aufnahme von Lipoproteinen in die Leber:

Chylomikronen-Remnants haben aufgrund ihres Apo E-Gehalts eine hohe Internalisierungsaffinität auf den LDL-Rezeptor und das LDL-Rezeptor-Related-Protein (LRP)⁴⁶, welches die hepatische Aufnahme ermöglicht.

VLDL und deren Remnants werden über den VLDL-Rezeptor, der sich hauptsächlich in Muskel- und Fettgewebe befindet, Apo E-abhängig aufgenommen⁴⁷.

Außerdem ist Apo E für die Umwandlung von VLDL zu IDL mitverantwortlich.

⁴³ Beisiegel 1992

⁴⁴ Innerarity et al. 1983

⁴⁵ Weisgraber, Rall 1987

⁴⁶ Beisiegel et al 1989

⁴⁷ Takahashi et al. 1992

Apo E ist also maßgeblich an der Eliminierung von Lipoproteinen aus dem Blutplasma beteiligt. Besteht eine Defizienz oder mangelnde Rezeptorbindungseigenschaften (z.B. Apo E-2) kommt es aufgrund der Aufnahmeverzögerung sowohl zu einer Akkumulation der genannten Lipoproteine im Plasma als auch zu einer verminderten Konversion von VLDL zu IDL.

Aufgrund der Anhäufung der Lipoproteine im Blut und dem vermindertem Transport des Cholesterins in die Leber, kommt es zu einer Hochregulation von LDL-Rezeptoren. Durch diese vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren können zwar die cholesterinreichen LDL-Partikel aufgenommen werden, aber die triglyzerid- und cholesterinreichen Remnants verbleiben vermehrt im Plasma⁴⁸.

Das Gegenteil des beschriebenen Prozesses trifft auf das Apo E-4 zu. Chylomikronen und VLDL-Remnants werden vermehrt aufgenommen, mehr VLDL werden zu LDL umgewandelt. Durch den Überschuss von Cholesterin in der Leber, wird die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren vermindert, die LDL-Konzentration im Blutplasma steigt⁴⁹ an.

1.4 LDL-Rezeptor und LDL-Rezeptor Related Protein (LRP)

Die Versorgung von Geweben mit Lipoproteinen wird durch die Expression von Rezeptoren sicher gestellt. Um die Lipide durch Endozytose in das Gewebe aufzunehmen, kommt es zu Wechselwirkungen zwischen den Apolipoproteinen und den Rezeptoren. Jeder Rezeptor ist für bestimmte Apolipoproteine spezifisch. Gewebe können anhand der Expression des jeweiligen Rezeptors die für sie verwertbaren Lipoproteine selektiv aus dem Blutplasma aufnehmen.

Der am besten erforschte Rezeptor im Lipoproteinstoffwechsel ist der LDL-Rezeptor. Die Interaktion zwischen LDL-Cholesterin und LDL-Rezeptor wurde bereits Mitte der achtziger Jahre von der Gruppe Brown und Goldstein beschrieben⁵⁰.

Die molekulare Struktur der Rezeptoren der LDL-Rezeptor-Gen-Familie ist ähnlich, obwohl die einzelnen Rezeptoren mit unterschiedlichen Liganden interagieren und verschiedene Funktionen im Lipoproteinstoffwechsel übernehmen. Die Rezeptoren bestehen aus einem intrazellulären- und einem extrazellulären Anteil. Der intrazelluläre

⁴⁸ Davignon et al. 1988

⁴⁹ Wilson 1996

⁵⁰ Goldstein et al. 1985

Teil ist für die Bindung an spezielle Membranabschnitte (intrazelluläre Prozessierung) von Bedeutung⁵¹. Der extrazelluläre Anteil besteht aus drei Strukturdomänen. Am aminoterminalen Ende liegt eine cysteinreiche Region, die für die Ligandenbindung verantwortlich ist. Multiple negativ geladene Aminosäurereste befinden sich zwischen den Cysteinresten, die zusammen mit den positiv geladenen Aminosäuren der Liganden eine Verbindung eingehen.

Der Ligandenregion folgt eine weitere cysteinreiche Region, die aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum epidermalen Wachstumsfaktor 'growth factor repeat' genannt wird. Diese Domäne wirkt bei der Dissoziation des gebundenen Lipoproteins vom Rezeptor mit⁵². Die dritte Region des extrazellulären Anteils grenzt an die Membran. Sie wird transmembranöse Region genannt und ist durch Zuckerreste charakterisiert.

In der Regulation des Cholesterinstoffwechsels nimmt der LDL-Rezeptor eine zentrale Rolle ein. Hauptliganden sind das Apolipoprotein B-100 und das Apo E.

Genetische Defekte in der Expression des LDL-Rezeptors führen zur sogenannten Familiären Hypercholesterinämie (FH). Diese äußert sich in einer verminderten Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Zellen durch unterschiedliche Mutationen im Rezeptorgen. Die LDL-Partikel verbleiben im Plasma und führen so zu einer massiven Hypercholesterinämie, die eine frühzeitige Arterioskleroseentwicklung zur Folge hat⁵³.

Der Einfluss des LDL-Rezeptors auf den Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine scheint begrenzt zu sein. So weisen Patienten mit defizientem LDL-Rezeptor, also mit einer Familiären Hypercholesterinämie, praktisch keine Störungen im Chylomikronenmetabolismus auf. Dieses spricht für die Existenz anderer unabhängiger Mechanismen im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine.

Als so ein potentieller Mechanismus im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine kommt die Interaktion zwischen Liganden und LDL-receptor related protein (LRP) in Frage.

Das LRP gehört zu den Rezeptoren der LDL-Rezeptor-Gen-Familie. Unterschiede zum LDL-Rezeptor bestehen in Struktur und Gewicht. Das LRP besitzt eine größere Anzahl von Ligandenbindungsstellen und ein höheres Molekulargewicht^{54,55}. Leber⁵⁶, Plazenta⁵⁷,

⁵¹ Chen et al. 1990

⁵² Davis et al. 1987

⁵³ Hobbs 1992

⁵⁴ Herz 1990

⁵⁵ Willnow 1996

⁵⁶ Herz et al. 1988

⁵⁷ Jensen et al. 1988

Gehirn⁵⁸ und Makrophagen⁵⁹ sind u.a. Expremierungsorte des Rezeptorproteins. Liganden für den Rezeptor sind Apo E⁶⁰, β -VLDL⁶¹, LpL⁶² und hepatische Lipase⁶³. Auch außerhalb des Lipoproteinstoffwechsels gibt es Liganden, die an das LRP binden. Diese Multifunktionalität erschwert die eindeutige Charakterisierung der Funktionen des Rezeptors im Lipoproteinstoffwechsel. Es wird angenommen, dass das LRP eine wichtige Rolle bei der Aufnahme Apo E-haltiger Remnantlipoproteinpartikel einnimmt. Diese Hypothese stützt sich auf einer leberspezifischen Ausschaltung von LRP im Tierversuch, die zu einer erhöhten Konzentration von Remnantpartikeln im Blutplasma führte⁶⁴.

1.5 Lipoproteinlipase

Die endothelständige Lipoproteinlipase findet ihre ausschlaggebende Bedeutung im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine⁶⁵. Sie ist als Schlüsselenzym der Triglyzeridhydrolyse für die Entstehung freier Fettsäuren verantwortlich. Außerdem kann sie als Protein die Bindung von Lipoproteinen an Rezeptoren vermitteln⁶⁶.

Aufgrund ihrer wichtigen Rolle im Katabolismus der triglyzeridreichen Lipoproteine wird im folgenden Abschnitt genauer auf *Struktur, Lokalisation und funktionale Bedeutung* der LPL eingegangen.

1.5.1 Struktur

Die Lipoproteinlipase ist Mitglied einer Proteinfamilie von Lipasen, zu der auch die hepatische Lipase und die Pankreaslipase zählen⁶⁷. Diese drei neutralen Lipasen⁶⁸ weisen eine große Homologie auf, so dass man von einem gemeinsamen genetischen Ursprung ausgeht.

⁵⁸ Wolf et al. 1992

⁵⁹ Watanabe et al. 1994

⁶⁰ Beisiegel 1989

⁶¹ Kowal 1989

⁶² Beisiegel 1991

⁶³ Ji 1994

⁶⁴ Rohlmann et al. 1998

⁶⁵ Olivecrona, Bengtsson-Olivecrona 1984

⁶⁶ Beisiegel et al. 1991

⁶⁷ Olivecrona, Bengtsson-Olivecrona 1991

⁶⁸ Hide et al. 1992

Die humane Lipoproteinlipase ist ein Glykoprotein, welches durch ein Gen auf dem kurzen Arm des Chromosom 8 kodiert wird. Das Gen besteht aus 10 Exons und 9 Introns. Das aktive Enzym bildet sich aus 448 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 55kDa.

Das Molekül bietet drei wichtige Strukturdomänen, die amino-, die carboxyterminale Domäne und die Heparinbindungsstelle. Die aminoternale Region erstreckt sich von AS 1 bis 312. In dieser Region befinden sich die katalytische Triade Ser (AS 132), Asp (AS 156) und His (241), die für die katalytische Aktivität des Enzyms verantwortlich ist, und die Bindungsregion für den essentiellen Kofaktor Apo C-II⁶⁹ darstellt. Die carboxyterminale Domäne (AS 313-448) ist Sitz der Ligandenfunktion der LPL und vermittelt somit die Bindung an Lipoproteinrezeptoren.

Die Proteoglykanbindungsstelle erstreckt sich über beide erwähnten Domänen⁷⁰. Diese Heparinbindungsstelle ermöglicht die Verbindung der LPL mit der Heparansulfatbindungsstelle der Endothelzelloberfläche.

1.5.2 Lokalisation

Die LPL wird in Herz- Fett- und Muskelgewebe exprimiert. Zusätzlich sind Monozyten/Makrophagen und glatte Gefäßmuskelzellen als Exprimierungsorte bekannt⁷¹.

LPL wird in subendothelialen Zellen synthetisiert. Nach erfolgter Translation kommt es im rauhen endoplasmatischen Retikulum zur Glykosylierung. Transportiert wird die LPL innerhalb der Zelle in Vesikeln, die auch die Möglichkeit einer Speicherung bieten. So kann im Notfall die LPL-Konzentration schnell und syntheseunabhängig durch diese mobilisierbaren LPL-Pools⁷² gesteigert werden⁷³.

Immunreaktionen auf das LPL-Protein wurden an Endothelzellen der Gefäße des gesamten Körpers beobachtet, auch an Orten, an denen keine oder wenig LPL-mRNA gefunden wurde⁷⁴. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass die LPL 'beweglich' ist, d.h. sie kann sich vom Blut getragen von Heparansulfatstelle zu Heparansulfatstelle des Endotheliums bewegen und so an die gewünschten Orte gelangen. Diese Mobilität ermöglicht die Verteilung der LPL abhängig vom Energiebedarf. Befindet sich der Körper

⁶⁹ Emmerich et al. 1992

⁷⁰ Santamarina-Fojo, Dugi. 1994

⁷¹ Yla-Herttuala et al. 1991

⁷² Auwerx et al. 1992

⁷³ Goldberg et al. 1986

⁷⁴ Olivecrona, Bengtsson-Olivecrona 1991

z.B. im Hungerzustand muss die Energieversorgung der lebenserhaltenen Organe gewährleistet sein. Die LPL-Aktivität nimmt in so einem Fall z.B. am Herzen deutlich zu, während sie im Fettgewebe abnimmt. Im postprandialen Zustand verhält sich der Prozess umgekehrt.

1.5.3 Funktionelle Bedeutung

Die Lipoproteinlipase versorgt durch ihre hydrolytische Funktion die peripheren Gewebe mit Fettsäuren. Sie gewährleistet somit die Energieversorgung selbiger.

Das katalytische Zentrum befindet sich in einem inaktiven Zustand und ist so für Substrate, sprich Triglyzeride, nicht zugänglich. Eine Aktivierung kann nur durch den Kontakt mit Lipoproteinen erreicht werden, die den essentiellen Kofaktor Apo C-II transportieren. Mit der Bindung von Apo C-II erfolgt eine Konformationsänderung, wodurch das aktive Zentrum geöffnet wird⁷⁵. Die Hydrolyse von Triglyzeriden der Chylomikronen und VLDL kann erfolgen. Der größte Teil der entstandenen Fettsäuren wird vom umliegenden Gewebe aufgenommen und weiter verstoffwechselt. Fettsäuren, die nicht aufgenommen werden, können für einen späteren Bedarf konserviert werden. Diese werden an Albumin gebunden, damit sie sich im hydrophilen Milieu aufhalten können.

Die Aktivität der LPL ist für den Stoffwechsel der triglyzeridreichen Apolipoproteine überaus wichtig. Eine verminderte Aktivität äußert sich in einer Akkumulation von Chylomikronen, VLDL und deren Remnants im Plasma. Patienten mit verminderter LPL-Aktivität haben deutlich erhöhte Triglyzeridwerte.

Neben der enzymatischen Funktion nimmt die LPL eine wichtige Rolle in der rezeptorvermittelten Aufnahme von Lipoproteinen in das Gewebe ein. Nach der Hydrolyse von Chylomikronen verbleibt die Lipoproteinlipase an den Remnants, welche dann durch die Vermittlung der LPL entweder durch Heparansulfatketten von Zelloberflächen oder direkt von dem Rezeptor gebunden werden. Die LPL muss in der aktiven Form (Homodimer) vorliegen, da nur so die Vermittlerrolle geleistet werden kann. Ein Beispiel für eine direkte LPL-Lipoprotein-Rezeptorbindung ist das LRP, welches in vitro LPL als Protein erkennt und bindet⁷⁶.

⁷⁵ Dugi et al. 1992

⁷⁶ Olivecrona, Bengtsson-Olivecrona 1991

Diese vermittelnde Aufgabe in der Aufnahme von Lipoproteinen gilt nicht nur für Chylomikronen-Remnants sondern auch für VLDL, LDL und HDL⁷⁷.

1.6 Hypertriglyzeridämie und Arteriosklerose

Eine Anzahl von Studien konnten belegen, dass erhöhte Plasmakonzentrationen von triglyzeridreichen Lipoproteine (TRL) einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose darstellen⁷⁸. In diesem Fall ist der Stoffwechsel der Triglyzeride gestört und deren Abbau verzögert. Durch den verzögerten Abbau verlängert sich die Verweildauer der TRL im Plasma, wodurch sie atherogen wirken können. Zu den TRL gehören die Chylomikronen, VLDL und deren jeweilige Remnants.

Aus arteriosklerotischen Plaques konnten intakte TRL isoliert werden, die aber kein Apo B-48 enthielten. So geht man davon aus, dass Chylomikronen nicht direkt an der Arteriosklerosegenese beteiligt sind. Man bezweifelt, dass Chylomikronen aufgrund ihrer Größe (>75nm)⁷⁹ die Arterienwand penetrieren können. Patienten mit LPL- oder Apo C-II-Mangel zeigen eine signifikante Erhöhung von TRL, die hauptsächlich aus großen Lipoproteinpartikeln bestehen. Diese Patienten mit einer reinen Chylomikronämie zeigen klinisch kaum relevante arteriosklerotische Erkrankungen. Man geht daher von einer artherogenen Bedeutung der VLDL und den Chylomikronenremnants aus, die von kleinerer Größe sind⁸⁰. Aufgrund ihrer kleineren Größe, des höheren Apo E-Gehalts und der assoziierten LPL, haben sie die Tendenz zur Adhäsion an den Heparinsulfat-Bindungsstellen der Gefäße⁸¹ um dort die Intima zu penetrieren.

Triglyzeridparameter werden üblicherweise im Nüchternzustand, d.h. nach einer Nahrungskarenz von 12 Stunden, gemessen. Man kann so den Triglyzeridgehalt der atherogenen VLDL und Remnants messen, da man davon ausgehen kann, dass die Chylomikronen in den zwölf Stunden nach der letzten Mahlzeit bis zur Blutentnahme weitestgehend verstoffwechselt worden sind.

Eine pathologische Akkumulation von triglyzeridreichen Lipoproteinen wird auch im postprandialen Zustand offensichtlich, so dass man ebenfalls Triglyzeridmessungen nach Nahrungsaufnahme, d.h. nach Stoffwechselbelastung, für die Diagnostik hinzuzieht.

⁷⁷ Eisenberg et al. 1992

⁷⁸ Assmann 1996

⁷⁹ Nordestgaard, Nielsen 1994

⁸⁰ Havel 1994

⁸¹ Ji et al. 1993

Da sich der Körper die überwiegende Zeit des Tages in dieser Phase des Triglyzeridstoffwechsel befindet, ist die Bedeutung der Untersuchungen im postprandialen Zustand stetig gewachsen. Eine Reihe von epidemiologischen Studien konnte den Zusammenhang von postprandialer Hypertriglyzeridämie und Arterioskleroseentwicklung darlegen⁸². Es konnte herausgearbeitet werden, dass nicht nur, wie zunächst angenommen, Chylomikronenremnants sondern auch VLDL-Remnants an der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen durch postprandiale Hypertriglyzeridämien beteiligt sind. Postprandiale Hypertriglyzeridämien sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer KHK⁸³.

Nicht nur primäre Hypertriglyzeridämien weisen eine Akkumulation von Remnant-Lipoproteinen in Folge eines gestörten Triglyzeridstoffwechsels auf. Es gibt auch einige Krankheitsbilder, bei denen erhöhte Triglyzeridspiegel als Sekundärmerkmal im Blutplasma auftreten. Diese sogenannten sekundären Hypertriglyzeridämien treten z.B. gemeinsam mit dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus, der Pankreatitis und des Alkoholkonsums auf. Auch eine Reihe von Medikamenten können eine Erhöhung der Plasmatriglyzeride zur Folge haben. Zu diesen Medikamenten zählen Betablocker, Thiaziddiuretika und Östrogene, die in Ovulationshemmern oder Hormonsubstitutionsmedikamenten enthalten sind.

1.7 Hyperlipoproteinämien

Eine Hyperlipoproteinämie liegt vor, wenn Lipidkonzentrationen einer oder mehrerer Lipoproteinfraktionen im Nüchternblut über die jeweilige Norm erhöht sind. Diese Normgrenze ist abhängig von Alter, Geschlecht und Kulturkreis. So liegen die Lipidnormwerte im asiatischen Kulturkreis unter denen des nordamerikanischen oder europäischen. Die Normwerte ohne das Vorhandensein von Risikofaktoren lauten wie folgt: Gesamtcholesterin: 220mg/dl, LDL-Cholesterin: 130 mg/dl, HDL: 40 mg/dl und Triglyzeride: 150 mg/dl.

Primäre Hyperlipoproteinämien entstehen aufgrund von Defekten an einem oder mehreren am Lipidmetabolismus beteiligten Faktoren. Es treten verschiedene Kombinationen von erhöhten Lipoproteinfraktionen auf, die unterschiedliche Ursachen bzw. Defekte haben. Diese Defekte äußern sich in verschiedenen Krankheitsbildern.

⁸² Patsch 1992

⁸³ Karpe et al 1994

Fredrickson et al. differenzierten 1967⁸⁴ die verschiedenen Abnormalitäten in unterschiedliche Lipoprotein-Typen. Der Lipoprotein-Typ gibt nur die Beschreibung eines abnormen Lipoprotein-Musters im Blutplasma wieder und ist nicht mit einzelnen Erkrankungen gleichzusetzen.

Folgende **Tabelle 3: Einteilung der Lipoprotein-Typen nach Fredrickson** zeigt die unterschiedlichen Lipoprotein-Typen (phänotypische Einteilung) und die dazugehörigen primären Erkrankungen.

Erkrankung	Klassifikation	Defekt	Lipoproteinerhöhung
Hypercholesterinämie familiäre Hypercholesterinämie familiärer Apo B-100 Defekt	IIa IIa	LDL-Rezeptor Apo B-100	LDL LDL
Hypertriglyzeridämie familiäre Hypertriglyzeridämie familiärer Lpl-Mangel familiärer Apo C-II Mangel familiäres Typ-V-Syndrom	IV, (V) I I V, (IV)	mehrere mangelnde Lpl Mangel an Apo C-II mehrere	VLDL (Chylo) Chylo (VLDL) Chylo (VLDL) Chylo (VLDL)
kombinierte Hyperlipidämie familiäre Typ-III-HLP familiäre kombinierte HLP	III IIa/IIb/IV	Apo E 2/2 mehrere, VLDL Produktion erhöht	Remnants VLDL/IDL

Tabelle 3: Einteilung der Lipoprotein-Typen nach Fredrickson⁸⁵

Für diese Arbeit wurden Patienten mit einer *gemischten Hyperlipoproteinämie* rekrutiert. Diese umfasst die Lipoprotein-Typen IIb, III und IV nach Fredrickson und soll im folgendem Abschnitt diskutiert werden. Die *Typ-III Hyperlipoproteinämie* nimmt eine Sonderrolle im Kreise der gemischten Hyperlipoproteinämien ein und wird deshalb detaillierter beschrieben. Als Hyperlipoproteinämie mit erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterinparametern wird die *reine Hypercholesterinämie* beschrieben.

1.7.1 Gemischte Hyperlipoproteinämien

Gemischte Hyperlipoproteinämien (HLP) zeigen neben einer Erhöhung des Serumcholesterins eine gleichzeitige Erhöhung von Triglyzeriden auf. Abhängig von der erhöhten Lipoproteinfraktion kann man die gemischte HLP in drei Kategorien einteilen: 1. die HLP, bei der die Hypercholesterinämie im Vordergrund steht, 2. die HLP, die durch erhöhte Triglyzeride (TG) auffällt und 3. die HLP, die in beiden Lipidgruppen Erhöhungen

⁸⁴ Fredrickson et al. 1967

⁸⁵ Krone, Müller-Wieland 1999

aufweisen. Die größte Anzahl von gemischten HLP ist sekundären Ursprungs, d.h. sie sind Begleiterscheinungen eines anderen Krankheitsbildes.

Primäre gemischte Hyperlipoproteinämien treten seltener auf. Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FKH) gehört zu dem Kreis der primären gemischten Hyperlipoproteinämien. Die Fettstoffwechselstörung ist in der Regel erst ab dem dritten Lebensjahrzehnt nachweisbar. Xanthome werden nicht beobachtet.

Aufgrund der Häufigkeit dieser Störung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit von multiplen Ursachen ausgegangen. Patienten mit einer familiären kombinierten Hyperlipoproteinämie weisen charakteristischer Weise erhöhte LDL- und VLDL-Spiegel im Plasma auf. Der Phänotyp kann aber variieren, so dass sogar normolipämische Phasen auftreten können. Aufgrund der Einordnungsschwierigkeiten bevorzugen Snidermann und Cianflone die Bezeichnung Hyper-Apo-B/FKH, da diese Benennung auf die funktionelle Störung aufmerksam macht. Die Hyper-Apo-B/FKH wird als Gruppe von Dyslipoproteinämien definiert, in der die Anzahl von LDL-Partikeln aufgrund einer Hyperproduktion von hepatischen Apo-B-haltigen Lipoproteinen erhöht ist⁸⁶. Ein vorhandener Überschuss von Fettsäuren führt zu dieser Übersekretion.

Für die Ursachen einer Hyper-Apo-B/FKH gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Früher ging man von einer alleinigen Verantwortlichkeit der Lipoproteinlipase für die Triglyzerid-Clearance-Rate aus. Tatsächlich zeigen auch entsprechende erste Berichte, dass ein Drittel von den darin untersuchten Patienten mit einer Hyper-Apo-B/FKH auch einen heterozygoten LPL-Mangel aufweisen⁸⁷. Heutige Erkenntnisse basieren auf einer zusätzlichen Komponente, die fast ausschließlich für die Elimination der Triglyzeride verantwortlich gemacht wird. Es wurde ein sogenanntes 'Acylation Stimulating Protein' (ASP) isoliert, das als das stärkste Stimulans für die Triglyzeridsynthese in Adipozyten gilt. Die Erhöhung der Triglyzeridsynthese bewirkt eine verstärkte Aufnahme von freien Fettsäuren (FFA) in die Adipozyten. Die LPL, die sonst mit nicht schnell genug eliminierten FFA Komplexe bildet und in die Leber transportiert wird, kann so ihre volle Wirksamkeit entfalten und eine schnellere Triglyzerid-Clearance aus dem Plasma bewirken.

Die Abwesenheit des ASP bewirkt einen vermehrten Transport von hydrolysierten FFA in die Leber, welches eine vermehrte Sekretion von Apo-B-Partikeln zur Folge hat. So ist die Verminderung der Triglyzeridelimination durch das Fehlen oder verminderten Konzentration von ASP ein Erklärungsansatz für die Ursache der Hyper-Apo-B/FKH.

⁸⁶ Sniderman, Cianflone 1995

⁸⁷ Babirak et al. 1989

Ein anderer Ansatz besteht in einer verminderten Anzahl von ASP-Rezeptoren, und auch der partielle LPL-Mangel wird als mögliche Ursache diskutiert.

1.7.2 Typ-III Hyperlipoproteinämie

Die Typ-III Hyperlipoproteinämie tritt mit einer Häufigkeit von 2-10 Fällen auf 10000 Personen auf. Die Ausprägung der Erkrankung tritt meistens im Erwachsenenalter in Erscheinung. Bei Männern manifestiert sich die Typ-III Hyperlipoproteinämie 2-3 mal häufiger und früher als bei Frauen.

In der Ultrazentrifugation zeigen sich erhöhte Konzentration von VLDL und IDL bei verringerter LDL-Konzentration. Die Serumtriglyzeride sind erhöht.

Bei betroffenen Patienten wandern die VLDL in der elektrophoretischen Trennung nicht nur in die übliche prä- β -, sondern auch in die β -Position. Diese sogenannte β -VLDL breite Bande führte zu der Bezeichnung der Dysbetalipoproteinämie, wie die Typ-III Hyperlipoproteinämie auch bezeichnet wird. Die β -VLDL Bande entsteht aus zwei Lipoproteinen verschiedener Herkunft, den Chylomikronen-Remnants (intestinal) und den VLDL-Remnants (hepatisch). Der Nachweis der Herkunft der Lipoproteine ergibt sich aus folgendem Sachverhalt. Es können beide Formen des Apolipoproteins Apo B in der β -VLDL nachgewiesen werden, nämlich Apo B-48, welches nur im Enterozyten des Darms syntetisiert (Chylomikronen-Remnants) wird, und Apo B-100, welches hepatischen Ursprungs ist und als Bestandteil der VLDL sezerniert wird.

Der primäre genetische Defekt besteht in mehr als 90% in einer Apo E-2 Homozygotie⁸⁸. Das Apo E-2 besitzt eine verminderte Bindungseigenschaft (siehe 1.3.4.2 Funktionelle Bedeutung des Apo E), die sich zunächst in einer normolipämischen Dysbetalipoproteinämie mit verringerter Gesamtcholesterinkonzentration, deutlich erniedrigten LDL-Spiegel und relativ hohen VLDL-Cholesterin äußert. Die Triglyzeride sind erhöht. Der Apo E-Spiegel ist im Gegensatz zum Apo B-Spiegel erhöht.

Patienten mit diesen genannten Eigenschaften können also durchaus normolipämisch sein, besitzen aber die Grundlage für die Ausbildung einer Hyperlipoproteinämie. Erst bei Auftreten einer Erhöhung der Serumlipide durch zusätzliche endogene oder exogene Faktoren spricht man von der manifesten Typ-III Hyperlipoproteinämie. Die Typ-III

⁸⁸ Utermann et al 1977

Hyperlipoproteinämie ist also eine multifaktorielle Erkrankung, die auf der Basis des genetischen Defekts einer Apo E-2 Homozygotie zusätzliche auslösende Faktoren zur pathologischen Ausbildung benötigt. Auslösende Faktoren sind z.B. weitere genetische Dispositionen für die Entwicklung einer Hyperlipidämie, hormonelle Dysfunktionen (Diabetes mellitus, Hypothyreose) oder sekundäre Stoffwechselstörungen⁸⁹

Die Ausprägung der Stoffwechselstörung hängt von der Stärke und den Eigenschaften der auslösenden Faktoren ab. So können sich die Lipidparameter Cholesterin und Triglyzeride gleich hoch oder mit leichter Dominanz des Serumcholesterin zeigen, aber auch eine ausgeprägte Hypertriglyzeridämie mit erhöhten Cholesterinspiegeln ist im Rahmen einer Typ-III Hyperlipoproteinämie möglich.

Das klinische Erscheinungsbild kann durch die typischen gelblichen Handlinienxanthome oder durch tuberoeruptive Xanthome über Strecksehen, Gelenke und Gesäß gezeichnet sein.

Die Störung des Abbaus der Chylomikronen- und VLDL-Remnants führt zu einer gesteigerten Aufnahme in Makrophagen, die sich durch den erhöhten Cholesteringehalt zu Schaumzellen umwandeln und so einen Beitrag zur Genese der arteriosklerotischen Plaques leisten. Arteriosklerotische Folgekrankheiten können schon bei jungen Patienten diagnostiziert werden⁹⁰, die sich dann als koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder sogar als Insult oder Myokardinfarkt manifestieren.

1.7.3 Reine Hypercholesterinämie

Die reine Hypercholesterinämie geht mit erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten einher. Die Triglyzeridwerte sind normal.

Die Mehrzahl aller Hypercholesterinämien bilden die polygenen Hypercholesterinämien, die sich erst im Erwachsenenalter klinisch manifestieren. Das Zusammenwirken endogener und exogener Faktoren wie Ernährung, Übergewicht oder Alkohol bildet die Ursache für die `common` Hypercholesterinämie, die mit Cholesterinwerten zwischen 200-300 mg/dl auftritt.

Die monogenen Hypercholesterinämien treten relativ selten auf. Die familiäre Hypercholesterinämie wird autosomal dominant vererbt. Sie kann schon im Kindesalter

⁸⁹ Utermann et al 1979

⁹⁰ Steinmetz, Kaffarnik 1995

manifestiert werden und senkt die Lebenserwartung durch arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen beträchtlich. Ausgeprägte tuberöse, tendinöse und plane Xanthome treten bevorzugt an Ellenbogen, Knie, Gesäß und Händen auf. Heterozygote Merkmalsträger (Aufreten 1:500) besitzen eine verminderte Anzahl von LDL-Rezeptoren, über die bei normaler Anzahl 80% des gesamten LDL-Cholesterins aus dem Plasma eliminiert werden⁹¹. Die Höhe des Serumscholesterinspiegels ist Ausdruck des Zusammenspiels von Aktivität des LDL-Rezeptors, Cholesterinzufuhr aus der Nahrung und der Resorption im Darm. Heterozygote Merkmalsträger können durch die verminderte Anzahl von LDL-Rezeptoren der Elimination der LDL-Partikel durch die Leber nicht nachkommen und weisen deshalb Plasmacholesterinwerte von 300 bis 550 mg/dl auf.

Für homozygote Merkmalsträger (Aufreten 1:1000000) ergeben sich sogar noch höhere Plasmakonzentration (500-1000 mg/dl Gesamtcholesterin), da sich bei ihnen keine oder nur eine minimale Rezeptoraktivität beobachten lässt.

Außerdem kann ein Epsilon4-Allel des Apolipoproteins E ein Grund für eine erhöhte LDL-Cholesterinkonzentration darstellen. E4 weist eine verminderte LDL-Rezeptoraffinität auf.

1.8 Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Sekundäre Hyperlipoproteinämien sind als Begleiterscheinungen anderer primär manifestierter Krankheiten zu verstehen. So treten Hyperlipoproteinämien u.a. in Verbindung mit den Krankheitsbildern des Diabetes mellitus, der Hypothyreose, des Alkoholismus und der Pankreatitis auf.

Für die klinische Studie, auf der diese Arbeit basiert, war es wichtig sekundäre Hyperlipoproteinämien auszuschließen. Dieses erfolgte durch die zahlreichen Ausschlusskriterien (**siehe Ausschlusskriterien 2.1.3**), die dieses sicherstellten. So durften z.B. insulinpflichtige oder schlecht eingestellte Diabetiker nicht an dieser Studie teilnehmen.

⁹¹ Keller, Zöllner 1995

1.8.1 Diabetes mellitus

Die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-II und mit Typ-I in Kombination mit einer Nephropathie stellt in der klinischen diabetischen Therapie ein großes Problem da. Die Ursachen dafür sind noch nicht im einzelnen geklärt. Gerade aber bei dem Typ-II und dem nephropatisch-hypertensiven Typ-I treten Hyperlipoproteinämien als Begleiterscheinungen gehäuft auf. Dieses lässt den Schluss zu, dass die erhöhten Lipidparameter mit der kardiovaskulären Mortalität in Verbindung gebracht werden können. Diabetikern werden niedrigere LDL-Konzentrationen als die der Normalbevölkerung⁹² empfohlen.

Die Ausprägung der Lipid- bzw. Lipoproteinanomalien hängt vom Diabetes-Typ, von assoziierten Erkrankungen und sekundären Problemen des Diabetes mellitus ab.

1.8.1.1 Typ-I Diabetes (IDDM)

Der insulinabhängige Typ-I Diabetes (**insulin-dependent diabetes mellitus**) ist durch ein absolutes Insulindefizit gekennzeichnet, das in Folge einer Zerstörung der insulinproduzierenden B-Zellen des Pankreas eintritt. Die Typ-I Diabetiker machen den kleineren Teil der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten aus. Der Typ I Diabetes ist der typische Diabetes des jungen Patienten.

Patienten, bei denen der Diabetes mell. gut eingestellt ist, weisen selten Lipidabnormitäten auf. Je höher aber der HbA_{1c} -Wert ist, desto höhere Triglyzeridspiegel und desto niedrigere HDL-Konzentrationen werden erwartet.

Insulinmangel führt zu einer verstärkten Lipolyse und einer eingeschränkten Aktivität der LPL. Infolge dessen kommt es zu einer Erhöhung von freien Fettsäuren (FFA), die sich in einer gesteigerten VLDL-Synthese auswirkt. Die eingeschränkte Aktivität der LPL bewirkt einen verminderten Katabolismus der triglyzeridreichen CR.

Typ-I Diabetiker, die eine diabetische Nephropathie aufweisen, sind von massiven Störungen des Lipidstoffwechsels betroffen. Schon in der Anfangsphase, der Mikroalbuminurie, können Erhöhungen der VLDL, der Triglyzeride und LDL-Cholesterins bei gleichzeitiger Erniedrigung der HDL auftreten. Schreitet die Nephropathie fort und geht in ein nephrotisches Syndrom über, so sind die schwerwiegenden

⁹² American Diabetes Association 1993

atherogenen Veränderungen des Lipidstoffwechsels regelhaft nachweisbar⁹³. In diesem Fall wird neben der verminderten Aktivität der LPL auch die Überproduktion von Apo B-haltigen Lipoproteinen für die Stoffwechselstörung verantwortlich gemacht. Diese Überproduktion kann durch den renalen Verlust von Albumin und Lipoproteinen erklärt werden.

1.8.1.2 Typ-II Diabetes (NIDDM)

Der insulinunabhängige TypII Diabetes (**non-insulin dependent diabetes mellitus**) ist eng mit der Adipositas assoziiert. Eine ausgeprägte Adipositas hat eine Verminderung der Insulinrezeptorenanzahl zur Folge⁹⁴. Die Insulinresistenz führt zu einer Hyperinsulinämie. Patienten mit einem Typ-II Diabetes haben oft folgende Lipidveränderungen: erhöhte Triglyzeridkonzentrationen bei niedrigem HDL-Spiegel. Diese prognostisch ungünstige Kombination tritt 2-3mal häufiger auf als bei Nicht-Diabetikern⁹⁵.

Es wird das vermehrte Auftreten von kleinen, dichten LDL-Partikeln beobachtet, welches von der Konzentration der Triglyzeride im Plasma abhängt. Je höher der Triglyzeridspiegel ist, desto größer wird der Anteil der kleinen LDL-Partikel. Diese LDL sind aufgrund ihrer Größe und geringen Rezeptoraffinität sehr atherogen, d.h. auch unbedeutende Erhöhungen des Serumspiegels der LDL können aufgrund der veränderten Zusammensetzung ein atherogenes Risiko bedeuten.

Die Ursache der Triglyzeriderhöhungen liegt in der Regulation des Umsatzes der freien Fettsäuren (FFA). Die mangelnde Insulinwirkung in der Peripherie bewirkt eine Erhöhung der FFA. Diese fördern zusammen mit erhöhten Konzentrationen von Insulin und Glukose im Plasma die Synthese und Sekretion von hepatischen VLDL.

Außerdem ist die LPL-Aktivität wegen verminderter Insulinwirkung und erhöhter FFA-Konzentration gehemmt, welches wiederum den Katabolismus der triglyzeridreichen Lipoproteine verzögert. Die gehemmte LPL kann u.a. auch für den verminderten HDL-Spiegel verantwortlich gemacht werden, da die beeinträchtigte VLDL-Lipolyse vermindernde und verändernde Auswirkungen auf die Formation der HDL haben kann.

⁹³ Kimmerle 1995

⁹⁴ Foster 1995

⁹⁵ Assmann, Schulte 1992

Im Krankheitsbild des NIDDM wird die Kombination von erhöhten FFA, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie oft beschrieben. Welches der drei Symptome zuerst auftritt ist noch nicht ausreichend beschrieben worden.

1.9 Therapie der Hyperlipoproteinämien

Für die Therapie der Hyperlipoproteinämien ergeben sich viele Möglichkeiten. Grundsätzlich kann man zwischen einer nicht-medikamentösen und einer medikamentösen Therapieform unterscheiden. Die nicht medikamentöse Therapie umfasst Maßnahmen wie die Ernährungsumstellung, die Erhöhung körperlicher Aktivität, sowie Verzicht auf Alkohol oder das Absetzen von Medikamenten, die den Lipidstoffwechsel negativ beeinflussen. Die pharmakologische Therapie beinhaltet diverse Medikamente für die Senkung von Lipidparameter. Diese sollten aber erst nach erfolgloser nicht medikamentöser Therapie zum Einsatz kommen.

Die Therapieschemata sind abhängig von der Form der Hyperlipoproteinämie, von den Risikofaktoren, die ein betroffener Patient besitzt oder von den manifestierten arteriosklerotischen Krankheiten, die einer Behandlung bedürfen. So unterscheiden sich die Lipidparameterzielwerte der Primärprävention von denen der Sekundärprävention.

In dem folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten diskutiert.

1.9.1 Behandlung durch Ernährungsumstellung

Die Ernährungsumstellung nimmt in der Lipidtherapie eine große Rolle ein. Bei Diabetikern können die Plasmalipidparameter durch eine Ernährungsumstellung oft normalisiert werden. Aber auch andere hyperlipämische Krankheitsbilder können durch diese Therapieform verbessert werden.

So wird den Patienten der Lipidambulanz der medizinischen Poliklinik des Universitätsklinikums Eppendorf bei Beginn der Behandlung eine Ernährungsberatung angeboten, die für die ersten vier Wochen Grundlage der Lipidtherapie ist. In diesen vier Wochen nehmen die Patienten keine lipidsenkenden Medikamente ein. Im Anschluss an diesem Zeitraum werden den Patienten Blutproben entnommen, die die Lipidwerte nach vierwöchiger Ernährungsumstellung wiedergeben. Erst danach werden, wenn nötig auch

medikamentöse, weitere Therapiemaßnahmen diskutiert. Auch wenn eine medikamentöse Therapie vereinbart wird, behält die Ernährungsumstellung als zusätzlich begleitendes Therapeutikum ihre wichtige Bedeutung.

Das Hauptaugenmerk in der Therapie der Ernährungsumstellung gilt den Fetten. Tierische Fette enthalten überwiegend gesättigte Fette und sollten vermieden werden. Auch auf trans-ungesättigte Fettsäuren, wie sie in frittierten Lebensmitteln und Fertigbackwaren vorhanden sind, sollte verzichtet werden, da sie den LDL-Cholesterinspiegel erhöhen. Es kommt zu einer gesteigerten Cholesterinsynthese und zu einer verminderten LDL-Rezeptoraktivität⁹⁶.

Der Fettanteil der Nahrung sollte höchstens bei 30% liegen, in dem das Verhältnis von gesättigten- zu einfach- und mehrfachgesättigten Fetten 1:1:1 betragen sollte.

Der Hauptanteil der Nahrung sollte aus Lebensmitteln auf pflanzlicher Basis bestehen, wie Getreide, Gemüse, Salat und Obst. Diese modifizierte Ernährung erreicht eine langfristige Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins und des Körpergewichts.

Triglyzeride können kurzfristiger beeinflusst werden. So können fettreiche Speisen plus Alkoholkonsum massive Hypertriglyzeridämien hervorrufen. Allerdings schlägt sich ein Alkoholverzicht auch rasch in niedrigeren Triglyzeridparametern nieder.

1.9.2 Pharmakologische Lipidtherapie

Wie zuvor erwähnt, sollte die pharmakologische Therapie erst in Betracht gezogen werden, wenn eine Ernährungsumstellung verbunden mit einer Steigerung der körperlichen Aktivität nicht die erwünschten Resultate erzielt.

Da erhöhte Lipidparameter ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Arteriosklerose und die damit verbundenen Folgeerkrankungen darstellen, existieren verschiedene Therapieschemata mit unterschiedlichen Lipidparameterzielwerten. Die Therapieformen sind abhängig von weiteren Risikofaktoren, die zusammen mit erhöhten Lipidparametern das Morbiditätsrisiko exponentiell steigern. Zu diesen Risikofaktoren zählen: Alter, Männer über 45 Lebensjahre, Frauen über 55 Lebensjahre oder mit vorzeitiger Menopause ohne Östrogensubstitutionstherapie, positive Familienanamnese für eine frühzeitige Entwicklung einer KHK oder Arteriosklerose-, Myokardinfarkt oder plötzlicher Tod vor dem 55. Lebensjahr des Vaters oder anderen männlichen Verwandten 1. Grades oder vor

⁹⁶ Glatz et al. 1993

dem 65. Lebensjahre auf mütterlicher Seite-, Nikotinabusus, körperliche Inaktivität, Übergewicht (BMI > 25 kg/m²), Hypertonie (> 140/90 mm Hg) oder die Einnahme von Antihypertensiva, Diabetes mellitus, niedriges HDL-Cholesterin (M: < 1,0 mmol/l / F: < 1,1mmol/l) und andere⁹⁷.

Aus der Anzahl der Risikofaktoren, die ein Patient zusätzlich zu seiner Hyperlipoproteinämie aufweist, ergeben sich die Richtwerte der Lipidparameter in der Primärprävention.

Für die pharmakologische Lipidtherapie stehen eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung. Neben den in der Studie verwendeten Lipidsenkern Fenofibrat und Cerivastatin, die den Gruppen der Clofibrinsäurederivate und CSE-Hemmern angehören, erweisen sich auch Ionenaustauschharze und Nikotinsäurederivate als erfolgreiche lipidsenkende Medikation.

1.9.2.1 Zielwerte der Primärprävention

Die Primärprävention stellt eine Prophylaxe für die Entstehung manifester Erkrankungen als Folge von Hyperlipidämien dar. Die Richtwerte der Lipidparameter richten sich nach den bestehenden Risikofaktoren, die die Patienten vorweisen.

Tabelle 1 gibt die Richtlinien der Lipidtherapie in der Primärprävention bei Patienten ohne und mit zusätzlichen Risikofaktoren wieder.

<i>Lipoproteinfraction in mg/dl</i>	<i>keine Risikofaktoren</i>	<i>mit Risikofaktoren</i>
Cholesterin	< 220	< 180
LDL	< 130	< 100
HDL	> 40	> 40
Triglyzeride	< 150	< 150

Tabelle 1: Richtwerte für die Lipidtherapie in der Primärprävention^{98,99}

⁹⁷ Fournier GmbH, 2000

⁹⁸ Assmann et al. 1996

⁹⁹ Assmann et al. 1999

1.9.2.2 Zielwerte der Sekundärprävention

Die Sekundärprävention unterscheidet sich von der Primärprävention darin, dass es sich hierbei um die Behandlung einer manifesten Krankheit handelt, z.B: einen Arteriosklerosebedingten Myokardinfarkt. Um ein weiteres Fortschreiten der Krankheit und die damit verbundenen Komplikationen einzudämmen, sind die Zielwerte der Lipidparameter Gesamt- und LDL-Cholesterin niedriger als in der Primärprävention. Sie betragen 180 mg/dl für das Gesamtcholesterin und 100 mg/dl für das LDL-Cholesterin. Die Triglyzerid- und HDL-Cholesterin-Richtwerte unterscheiden sich nicht.

1.9.3 Fenofibrat

Fenofibrat gehört der Gruppe der Clofibrinsäurederivate an, die alle den selben Wirkmechanismus haben. Neben dem Fenofibrat haben sich auch andere Fibrate wie Bezafibrat und Gemfibrozil etabliert. Die genannten Präparate unterscheiden sich lediglich in ihrer Wirkstärke und Pharmakokinetik. Fibrate senken die Triglyzeride um 30-60%, das Cholesterin um ca. 10-25% und erhöhen das HDL-Cholesterin um 10-15%¹⁰⁰.

Fenofibrat gehört zu den weltweit am häufigsten angewendeten Fibraten und wurde auch in der klinischen Studie eingesetzt, die dieser Arbeit zugrunde liegt.

1.9.3.1 Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus der Fenofibrate beruht auf einer vermehrter Transskription des für die Lipoproteinlipase kodierenden Gens in der Leber¹⁰¹. Durch die verstärkte Aktivität der Lipoproteinlipase werden die zirkulierenden VLDL reduziert, die Plasmatriglyzeride somit gesenkt. Der Umbau von VLDL in LDL und IDL steigt an, so dass als Folge LDL-Cholesterin zunächst vermehrt im Plasma auftritt. Die LDL senkende Wirkung wird aufgrund einer zusätzlichen HMG-CoA-Reduktase-Hemmung erklärt.

Es wird außerdem eine HDL-Cholesterin-steigernde Wirkung beobachtet.

¹⁰⁰ Hanefeld 1999

¹⁰¹ Schoonjans et al. 1996

Fibrate sind Liganden der 'peroxisome proliferator activated receptors' (PPARs) und aktivieren den PPAR- α , der zu einer Untergruppe von nukleären Rezeptoren gehören. Die α -Rezeptoren sind u.a. für die Stimulation der β -Oxidation (Fettsäureabbau) zuständig.

Wird der PPAR- α durch Fenofibrate aktiviert, bindet er an das entsprechende Element der DNA, den PPRE ('PPAR response element') und verändert dadurch die Transskription des ursprünglichen Zielgens¹⁰².

Durch diesen Mechanismus entfaltet das Fenofibrat seine triglyzeridsenkende Wirkung. Die Lipolyse und der Abbau von Remnantpartikeln werden durch eine vermehrte Transkription, der für die LPL und das Apo C-II kodierenden Gene, gesteigert. Die β -Oxidation wird induziert, was den Abbau von Fettsäuren steigert. Außerdem wird eine reduzierte VLDL-Sekretion beobachtet.

Die HDL-steigernde Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Senkung des Cholesterolester-Transferproteins¹⁰³.

1.9.3.2 Therapieindikationen

Fenofibrate werden Patienten verschrieben, die nach einer Diätphase hohe Triglyzeridwerte bei mäßig erhöhtem oder normalen Gesamt- und LDL-Cholesterin aufweisen, im Dichtegradienten eine deutliche Akkumulation von IDL-Partikeln und zusätzlich erniedrigte HDL-Cholesterin-Werte zeigen.

1.9.3.3 Kontraindikationen

Fenofibrate sind bei Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei einer Verabreichung an Kinder sollte eine strenge Indikation vorliegen, da es noch wenige Informationen über eine Langzeitverträglichkeit im Kindesalter gibt.

Werden Fenofibrate in Kombination mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ, oralen Antidiabetika oder Insulin gegeben, haben sie eine verstärkende Wirkung auf diese.

¹⁰² Schoonjans et al. 1996

¹⁰³ Hanefeld 1999

1.9.3.4 Nebenwirkungen

In Kurzzeitstudien (Studiendauer kürzer als 12 Monate) berichteten 6% der Patienten über folgende Nebenwirkungen¹⁰⁴: Gastro- Intestinalbeschwerden wie Völlegefühl, Obstipation, Übelkeit und Diarrhö, juckender Ausschlag, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen. Außerdem traten Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Potenzstörungen, Haar- und Gewichtsverlust auf. Erhöhte Leberwerte wurden festgestellt und in seltenen Fällen konnten Muskelschädigungen beobachtet werden.

In der vorliegenden Studie konnten Kreatinin- und Leberwerterhöhungen, Photosensibilität und Gelenkschmerzen als Nebenwirkungen protokolliert werden.

1.9.3.5 Dosierung

Die Standarddosis für Fenofibrat beträgt 300 mg in der herkömmlichen Form. Durch eine Mikronisierung wurde eine Steigerung der Resorption des Medikamentes erreicht, so dass die Dosis bei gleicher Wirkung gesenkt werden konnte. Die Mikronisierung ist ein Verfahren, dass die Fenofibratpartikel auf eine Größe von 50µm minimiert, um so die Gesamtoberfläche des schwer wasserlöslichen Fenofibrats zu vergrößern.

Diese Darreichungsform lässt es zu, dass eine Dosis von 200 mg mikronisierten Fenofibrats äquivalent der Wirkung der 300 mg Dosis des herkömmlichen Fenofibrats ist. Die in der Studie verwendete Medikation beinhaltet diese neue Formulierung des Fenofibrats, jedoch werden nur 160 mg pro Kapsel des mikronisierten Fenofibrats verabreicht.

Das Medikament wird in oraler Form, d.h. in Kapseln, verabreicht. Diese sollten unzerkaut zum Frühstück eingenommen werden.

¹⁰⁴ Fournier GmbH, 2000

1.9.4 Cerivastatin

Cerivastatin wurde 1997 neu eingeführt. Es ist ein synthetisch enantiomerenreines Statin und gehört der Gruppe der CSE-Hemmern an, die alle durch die Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese, der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), wirken. Desweiteren stehen neben dem Cerivastatin folgende CSE-Hemmer zur Verfügung: Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin

Das Cerivastatin hat eine 100fach höhere Enzyminhibitorikraft in vitro als das Lovastatin und wird deshalb im Mikrogrammbereich dosiert¹⁰⁵.

1.9.4.1 Wirkungsweise

Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase kompetitiv. Daraus folgt, dass die Wirksamkeit des verabreichten Statins von der Affinität zu diesem Enzym abhängig ist. Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase bewirkt eine Inhibition der intrazellulären Cholesterinsynthese, besonders in der Leber. So entsteht ein Cholesterinmangel, der eine verstärkte Exprimierung von LDL-Rezeptoren der Hepatozyten zur Folge hat. Durch diese vermehrte Anzahl von LDL-Rezeptoren wird die Konzentration von LDL-Partikeln im Plasma gesenkt, da diese vermehrt von der Leber aufgenommen werden können.

1.9.4.2 Therapieindikation

Eine Indikation für die Einnahme von Statinen ist bei Patienten mit einer Hypercholesterinämie gegeben. Sie senken das Serumgesamtcholesterin um 30-40% und das LDL-Cholesterin um 35-45%¹⁰⁶.

¹⁰⁵ Hanefeld 1999

¹⁰⁶ Hanefeld 1999

1.9.4.3 Kontraindikationen

Kontraindikationen für die Anwendung eines Statins sind Lebererkrankungen, Alkoholismus, Schwangerschaft und Stillzeit. Aufgrund der Metabolisierung über das Cytochrom P-450-3A4 sollten Wirkstoffe, die das Isoenzym inhibieren, nicht verordnet werden. So können Interaktionen mit anderen Medikamenten, wie Immunsuppressiva, Erythromycin, Fibraten und anderen CSE-Hemmern eine Myopathie hervorrufen.

1.9.4.4 Nebenwirkungen

In placebo-kontrollierten Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen für Cerivastatin folgende: Sinusitis, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Muskel-und/oder Gelenkschmerzen. Abnormale Leber- und Creatinin-Phosphokinase (CK)-Werte werden zudem beobachtet¹⁰⁷.

1.9.4.5 Dosierung

Cerivastatin wird in 0,1-0,4mg Tabletten verabreicht, die unzerkaut vor dem Abendessen eingenommen werden. Die übliche Tagesdosis besteht aus 0.2 mg/d.

¹⁰⁷ Fournier GmbH 2000

1.10 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung und Beurteilung der Effektivität und Sicherheit einer neuen Fenofibratformulierung kombiniert mit Cerivastatin bei Patienten mit einer gemischten HLP. Diese Patienten waren zuvor unvollständig mit Fibraten eingestellt. Der Effekt der Kombination beider Präparate auf die Senkung des Plasmacholesterin, insbesondere der LDL-Fraktion und der Triglyzeride wurde anhand regelmäßiger Erhebung von Lipidparametern und vergleichenden Dichtegradientenmessungen untersucht. Zusätzlich sollte herausgearbeitet werden, inwiefern eine Kombinationstherapie überhaupt notwendig ist, d.h. welches Patientenkollektiv mit welchem Krankheitsbild von dieser Therapie profitiert, und ob die Gabe von Fibraten in Kombination mit Statinen als eine gängige Therapieform geeignet ist.

Die Sicherheit der Studie wurde durch sowohl regelmäßige Entnahmen von Laborparametern als auch regelmäßig stattfindenden klinischen Untersuchungen gewährleistet.

2. STUDIENPATIENTEN, MATERIALIEN UND METHODEN

2.1 Aufbau der Studie

Diese klinische Studie war eine multizentrische, randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie mit zwei parallelen Gruppen. Sie fand von Anfang April 2000 bis Ende September 2000 statt. Bei einer Gesamtanzahl von 200 Patienten nahmen neun Patienten aus dem Zentrum Hamburg teil.

2.1.2 Studiendesign

Patienten, die für diese klinische Studie rekrutiert werden sollten, mussten bei erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterin zusätzlich erhöhte Triglyzeride vorweisen (s. **Tabelle 6**).

Abbildung 2.1¹⁰⁸: gibt das Studiendesign graphisch wieder.

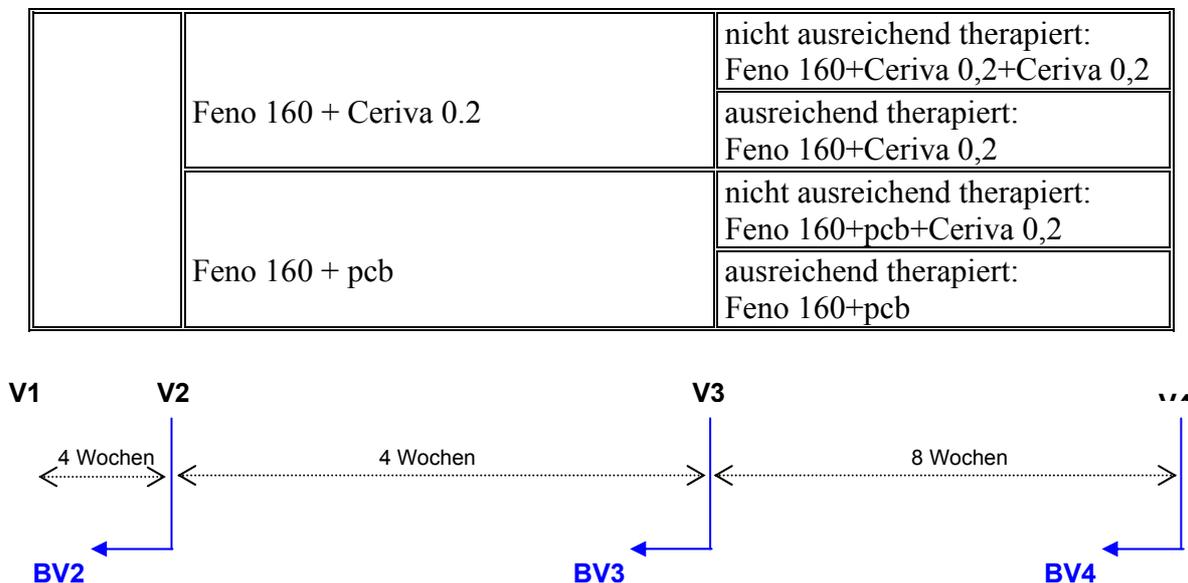


Abbildung 2.1: Studiendesign der Fenofibrat/Cerivastatin-Studie

Diese wurden einer Ernährungsberatung zugeführt. Der erstellte Ernährungsplan sollte vier Wochen ohne Medikamentengabe befolgt werden. Nach diesem Zeitraum wurde den Patienten Blutplasma für einen Lipidstatus und einen Dichtegradienten entnommen.

¹⁰⁸ Fournier GmbH 2000

Zeigten sich die Patienten durch entsprechende Lipidparameter für eine Fibrattherapie geeignet, wurde diese für vier Wochen angesetzt. Nach Ablauf der vier Wochen mussten für den Einschluss in die Studie vorgeschriebene Lipidgrenzwerte überschritten sein, d.h. der Pat. durfte mit alleiniger Fenofibrattherapie noch nicht ausreichend therapiert worden sein. Die Patienten, die Interesse an der Studie bekundeten, wurden zur ersten Visite/Besuch gebeten. Dieser Besuch war der erste innerhalb der Kombinationsstudie, d.h. der Proband wurde hier offiziell in die Studie eingeschlossen.

Sieben Tage später wurde der Studienpatient zu Visite 2 geladen, wo ihm die Studienmedikation verabreicht wurde. In dem Zeitraum von der ersten Blutabnahme bis Visite2 durfte der Patient keine lipidsenkenden Medikamente einnehmen. Die medikamentöse Einteilung der Patienten erfolgte in zwei parallelen Gruppen. Die eine Gruppe erhielt 160 mg Fenofibrat plus 0,2 mg Cerivastatin, die andere anstatt des Cerivastatins ein Placebopräparat. Diese Studienmedikation war für vier Wochen bemessen. Nach diesem Behandlungszeitraum wurde wiederum eine Blutentnahme durchgeführt, deren Ergebnisse bei Visite3 besprochen wurden. Wenn die Lipidparameter sich innerhalb der Grenzwerte (siehe Tabelle 6) befanden, wurde an dem Behandlungsschema nichts verändert. Beide Gruppen erhielten dann für weitere acht Wochen 160 mg Fenofibrat plus 0,2 mg Cerivastatin bzw. plus Placebo. Waren die Lipidparameter aber nicht innerhalb der Richtlinien, so erhielt die Gruppe Fenofibrat/Cerivastatin eine weitere Tablette 0,2 mg Cerivastatin, so dass drei Tabletten am Tag eingenommen wurden (160 mg Fenofibrat + 0,2 mg Cerivastatin + 0,2 mg Cerivastatin). Die andere Gruppe Fenofibrat/Placebo erhielt selbige Medikation, so dass auch sie drei Tabletten täglich einnehmen musste (160mg Fenofibrat + Pcb + 0,2 mg Cerivastatin). Nach achtwöchiger Therapie kam es erneut zu einer Blutentnahme, die zusammen mit der darauf folgenden Visite 4 das Ende der Studie markierte.

2.1.2 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien sind Voraussetzung für den Einschluss in die Kombinationsstudie:

- a) Alter: 18-75 Jahre
- b) schriftliche Einverständniserklärung
- c) unvollständig eingestellte gemischte HLP nach folgender Definition:

Patienten, die nach vierwöchiger Therapie mit Fibraten, die angegebenen Plasmalipidgrenzen überschreiten (**siehe Tabelle 6**).

für die Therapie verwendete Fibrate ⇒ 900 mg Gemfibrozil min.D./tägl.

⇒ 100 mg Clofibrat min. D./tägl

⇒ 300 mg Standardfenofibrat min.D./tägl.

⇒ 600 mg Standardbezafibrat min.D./tägl.

⇒ 400 mg Bezafibrat SR min.D./tägl.

⇒ 200 mg mikr. Fenofibrat min.D./tägl.

⇒ 900 mg Ciprofibrat min.D./tägl

Tabelle 5¹⁰⁹: Zielwerte der Lipidtherapie während der Studie

	<i>LDL-Cholesterin mg/dl</i>	<i>Triglyzeride mg/dl</i>
Primärprävention		
0/1 Risikofaktor	< 160	< 180
2+ Risikofaktoren	< 130	< 180
Sekundärprävention	< 100	< 180

Risikofaktoren der Primärprävention:

- ⇒ männlich ≥ 45 Jahre
- ⇒ weiblich ≥ 55 Jahre oder Frauen mit frühzeitiger Menopause ohne Östrogensubstitutionstherapie
- ⇒ positive Familienanamnese (siehe 1.9.2)
- ⇒ Nikotinabusus
- ⇒ körperliche Inaktivität
- ⇒ Übergewicht oder Adipositas (BMI > 25 kg/m²)
- ⇒ Bluthochdruck (über 140/90 mmHG) oder die Einnahme von Antihypertensiva
- ⇒ Diabetes mellitus
- ⇒ niedriges HDL-Cholesterin

¹⁰⁹ Fournier GmbH 2000

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit folgenden Eigenschaften durften nicht in die Studie eingeschlossen werden:

- ⇒ Nachtschichtarbeiter
- ⇒ schwangere, stillende Frauen oder potentiell schwanger werdende Frauen ohne entsprechende nicht-hormonelle Schwangerschaftsverhütung
- ⇒ bekannte Überreaktion auf Fibrate oder Statine
- ⇒ Teilnahme an einer anderen Studie in dem Zeitraum von 30 Tagen vor Beginn der Studie
- ⇒ Hormoneinnahme von $> 30 \mu\text{g}$ Östrogen täglich
- ⇒ Einnahme von anderen Lipidsenkern (mit Ausnahme eines Fibrats) in der Zeit vor BV2
- ⇒ Einnahme von oralen Antikoagulantien (anti-Vitamin K)
- ⇒ Einnahme von anderen Medikamenten, die sich negativ auf den Lipidmetabolismus auswirken
- ⇒ Einnahme von Medikamenten, die eine inhibierende oder induzierende Wirkung auf das Cytochrom P-450-3A4-System haben oder die tägl. Einnahme von Vitaminen, die mehr als 50 mg Nikotinsäure enthalten
- ⇒ Gewichtheben oder Bodybuilding
- ⇒ Patienten, die folgende Krankheitsbilder aufweisen:
 - Schilddrüsenfunktionsstörungen
 - instabiler Diab. mell. oder insulinpflichtiger Diab. mell.
 - erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer chronischen Pankreatitis oder eine positive Anamnese einer akuten Pankreatitis
 - bekannte Cholelithiasis ohne Cholezystektomie
 - Nephrotisches Syndrom
 - erhöhte CK, $2 \times >$ als der Normwert
 - bekannte Leberfunktionsstörung, Transaminasenerhöhung, $2 \times >$ als der Normwert
 - Niereninsuffizienz
 - Alkohol- oder Drogenabusus

- Myokardinfarkt, Insult oder unkontrollierter Bluthochdruck in den drei Monaten vor Studienbeginn
- instabile Angina Pectoris-Beschwerden in den drei Monaten vor Studienbeginn
- Herzoperation in den sechs Monaten vor Studienbeginn
- andere schwere Erkrankungen

2.1.4 Visiten V1-V4 und Blutentnahmen BV2-BV4

Die in dem Studienablauf festgelegten Termine zur Visite und Blutentnahme sahen wie folgt aus. V1 und BV2 fielen in den meisten Fällen auf einen gemeinsamen Termin.

V1:

- Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüfen
- Patient einschließen
- Vitalzeichen wie Puls und Blutdruck messen
- körperliche Untersuchung, Gewicht und Größe messen
- Ernährungsinstruktionen

BV2:

- Klinische Chemie: Glukose
Harnstoff
Kreatininphosphat
Harnsäure
GOT
GPT
GGT
CK
TSH

- Blutbild: Leukozyten
 Erythrozyten
 Hämoglobin
 Hämatokrit
 Thrombozyten

- Lipidstatus: Cholesterin
 Triglyzeride
 LDL-Cholesterin
 HDL-Cholesterin

- Gradient

V2:

- Überprüfen der Blutentnahmeergebnisse, bzw. ist der Patient geeignet?
- Anamnese zum Lebensstil: Alkohol- bzw. Tabakkonsum, physische Aktivität, etc.
- medizinische Anamnese
- Vitalzeichenkontrolle
- Ausgabe der Studienmedikation

BV3:

- „Klinische Chemie“ wie in BV2
- Blutbild
- Lipidstatus

V3:

- Überprüfen der Blutentnahmeergebnisse, bzw. ist der Patient noch geeignet?
- Frage nach außergewöhnlichen Vorkommnissen
- Compliancekontrolle: Rücknahme der Studienmedikation, Zählen der Tabletten
 Frage nach etwaigen Unterbrechungen der Studie
- Vitalzeichenkontrolle
- körperliche Untersuchung
- 2. Studienmedikationsausgabe

BV4:

- „Klinische Chemie“ wie in BV2
- Blutbild
- Lipidstatus
- Gradient

V4:

- Blutentnahmeergebnisse kontrollieren
- Anamnese
- Frage, ob die Ernährungsinstruktionen eingehalten wurden
- Compliancekontrolle: Rücknahme der Studienmedikation, Zählen der Tabletten
Frage nach etwaigen Unterbrechungen der Studie
- Vitalzeichenkontrolle
- körperliche Untersuchung

2.2 Patienten

Die Patienten wurden alle aus dem Patientenkollektiv der Lipidambulanz der medizinischen Poliklinik des Universitätsklinikums Eppendorf rekrutiert. In einer dort wöchentlich stattfindenden Patientenbesprechung konnten geeignete Patienten ausgewählt werden, die dann in einem persönlichen Gespräch über die Studie informiert wurden. Außerdem stand eine computergeführte Patientendatei für die Rekrutierung zur Verfügung.

2.2.1 Patientencharakterisierung

Es konnten neun Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die in 3 Gruppen eingeteilt wurden. Patienten in der Primärprävention mit keinem oder einem Risikofaktor bildeten die Gruppe 1, Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren entsprachen der Gruppe 2 und Patienten in der Sekundärprävention wurden in Gruppe 3 zusammengeschlossen.

Auf die Gruppen entfielen folgende Patientenzahlen: Gruppe 1: 2

Gruppe 2: 5

Gruppe 3: 2

2.2.2 Einverständniserklärung und Votum der Ethikkommission

Alle Patienten erhielten eine Patienteninformation und wurden zusätzlich von der Studienärztin aufgeklärt. Die Probanden gaben ihr Einverständnis für diese Studie in schriftlicher Form. Der dafür entworfene Aufklärungsbogen und die Patienteninformation sind im Anhang dieser Arbeit beigelegt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

2.3 Materialien

Blutentnahme:

- 10 ml EDTA Monovetten
- 7,5 ml SST Vacutainer (Gel and Clot Activator)
- 10 ml BD Vacutainer (K3E 15% 0,12 ml)
- 4,5 ml BD Vacutainer (K3E 7,5% 0,072 ml)

Dichtegradienten:

- Aqua ad inject (Braun)
- Kaliumbromid (Merck 4905)
- NaCl 0,9% (Braun)
- Zentrifugenröhrchen 12 ml (Sorvall 03699)
- 5 ml Spritze
- Kanüle

Photometrieren

- Triglyceride GPO-PAP (Boehringer 701912)
- Monotest Cholesterin CHOD-PAP (Boehringer 1442350)
- Küvetten (Eppendorf)

Geräte

- Tischzentrifuge (Hettich Rotanta / RP)
- Ultrazentrifuge (Sorvall OTD-65B (du Pont))
- Rotor TH 641: Swing-out-Rotor
- Fraktionierer (Beckmann fraction recovery system)
- Diluter (Eppendorf Netheler Hinz GmbH)
- Photometer (Eppendorf 6118)
- Pipette (Eppendorf)

2.4 Methoden

2.4.1 Blutentnahmen

Die Blutentnahmen wurden einen Tag vor dem entsprechenden Termin vorbereitet.

Die Patienten kamen nüchtern am Morgen des Blutentnahmeterrmins in die Lipidambulanz der Medizinische Poliklinik des Universitätsklinikums Eppendorf, wo ihnen die Blutproben entnommen wurden. Für die „klinische Chemie“, die die Sicherheitsparameter beinhaltet, wurde ein 7,5 ml Serum- (SST Vacutainer) Röhrchen verwendet. Die Bestimmung der Lipidparameter erfolgte aus drei 10 ml EDTA-(BD Vacutainer) Röhrchen. Für das Blutbild wurde ein 4,5 ml EDTA-(BD Vacutainer) Röhrchen benutzt und für die Bestimmung des Gradienten wurden zwei weitere 10 ml EDTA Monovetten (Sarstedt) benötigt.

Die Probe für die Bestimmung der klinischen Chemie verlangte eine Lagerung von mindestens 30 min, bevor sie zusammen mit den Röhrchen für die Lipidparameter und Gradienten für 10 min bei 2500 U/min bei 4°C zentrifugiert wurde. Die 30-minütige Lagerung gewährleistete die ausreichende Gerinnung der Serumprobe.

Aus den drei für die Lipidbestimmung vorgesehenen EDTA-Röhrchen wurde der Plasmaüberstand abgesert und in ein Plastikröhrchen gefüllt, selbiges geschah mit den zwei EDTA-Röhrchen, die für die Gradientenbestimmung verwendet wurden.

Das zentrifugierte Serumröhrchen, das Plasma für die Lipidparameter und das lediglich 15 mal geschwenkte EDTA-Röhrchen für das Blutbild wurden mit einem Kurier an das für die Studie zuständige Zentrallabor in Zaventem, Belgien verschickt. Die Serum- und Plasmaröhrchen wurden gekühlt (cold-packs), das Blutbildröhrchen bei Raumtemperatur transportiert.

Das für die Gradientenbestimmung abzentrifugierte Plasma wurde bei 4°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

2.4.2 Dichtegradienten

Die klassische Auftrennung der Lipoproteine nach ihrer Dichte wird durch die Ultrazentrifugation erreicht. Dieses Verfahren ermöglicht die Einteilung der Lipoproteine in verschiedene Dichteklassen, die der HDL, LDL, IDL und VLDL. In der vorliegenden Studie führten wir die Dichtegradientenultrazentrifugation nach Redgrave durch¹¹⁰.

2.4.2.1 Ultrazentrifugation

Das Plasma der entnommenen Proben wurde mit Hilfe von Kaliumbromid (KBr) auf eine Dichte $d = 1,2$ g/ml eingestellt. Die 12 ml Zentrifugenröhrchen wurden zur Auftrennung der Lipoproteine nach ihrer Dichte folgenderweise geschichtet:

- 2,0 ml Aqua ad inject
- 3,0 ml KBr-Lösung der Dichte $d = 1,019$ g/ml
- 3,0 ml KBr-Lösung der Dichte $d = 1,063$ g/ml
- 3,5 ml KBr-Lösung der Dichte $d = 1,21$ g/ml

¹¹⁰ Redgrave et al. 1975

Das Schichten des Dichtegradienten in das Zentrifugenröhrchen erfolgte mittels einer 12 cm-Kanüle, die auf einer 5 ml-Spritze aufsaß. Das Medium mit der geringsten Dichte (Aqua ad inject) wurde zuerst eingefüllt, das Plasma, welches die größte Dichte besaß, folgte zum Schluss. Die Gradienten wurden für mindestens 20 Stunden bei 38.000 Umdrehungen/min und 4° C im Swing-out-Rotor der Sorvall-OTD-65B-Ultrazentrifuge zentrifugiert.

Von jedem Patientenplasma wurden Gradienten zu drei verschiedenen Zeiten angefertigt. Ein Gradient mit dem Plasma, welches unter der Ernährungsumstellung abgenommen wurde. Der zweite Gradient, der unter der Monotherapie von Fenofibrat angefertigt wurde und der dritte Gradient, der unter der Kombinationstherapie Fenofibrat/Statin entstand.

2.4.2.2 Fraktionieren

Nach 20 Stunden abgelaufener Ultrazentrifugation wurde der Gradient mittels des 'fraction recovery systems' der Firma Beckman, USA mit abfallender Dichte in 500 µl-Fraktionen aufgetrennt. Ein Dichtegradient ließ sich auf 23 Fraktionsröhrchen aufteilen. In den ersten Röhrchen befanden sich die schweren Plasmabestandteile, wie Albumine (bottom), dann folgte die Fraktion der HDL ($d = 1,13-1,095$ g/ml), anschließend die LDL ($d = 1,045-1,065$ g/ml) und, wenn vorhanden die IDL ($d = 1,019-1,21$ g/ml). Die VLDL und Chylomikronen ($d < 1,019$ g/ml) wurden auf die letzten Fraktionsröhrchen verteilt.

2.4.2.3 Photometrieren

In den 23 Fraktionen des Dichtegradientens wurden die Konzentrationen des Cholestesterins und der Triglyzeride mittels eines enzymatischen Farbttests photometrisch gemessen. Für die Messung des Cholesterinanteils wurde der Farbttest (CHOD-PAP-Methode) der Firma Boehringer Mannheim verwendet. Es wurden jeweils 1 µl der Reagenzlösung und 10 µl der Probe mit Hilfe eines Diluters der Eppendorf Netheler Hinz GmbH in eine Küvette befördert. Die enzymatische Reagenzlösung beinhaltet eine Cholesterinesterase und Oxidase so wie eine Peroxidase. Die Cholesterinesterase spaltet die Cholesterinester in freies Cholesterin und Fettsäuren. Durch die Oxidase entsteht in

einer folgenden Reaktion Cholestenon und Wasserstoffperoxid, welches mit 4-Aminophenazon und Phenol mit Hilfe der katalytischen Wirkung der Peroxidase einen roten Farbstoff bildet. Dieser Farbstoff ist der Intensität der Cholesterinkonzentration direkt proportional und konnte bei 546 nm photometrisch gemessen werden. Multiplizierte man die gemessenen Extinktionen jeweils mit dem Faktor 1040 erhielt man die Cholesterinkonzentrationen in mg/dl der einzelnen Fraktionsproben¹¹¹.

Für die Messung der Konzentration der Triglyzeride wurde ein Triglyzerid-Testkit (GPO-PAP-Methode) benutzt. Analog wurden auch hier 10 µl der Probe mit 1 µl der Reagenzlösung inkubiert. In den nachfolgenden enzymatischen Spaltungen der Triglyzeride entstand zunächst durch die Lipase Glycerin und freie Fettsäuren. Das Glycerin wurde weiter oxidiert, so dass am Ende der Reaktionskette wiederum Wasserstoffperoxid entstand, welches mit Hilfe einer Peroxidase zu einem Farbstoff umgewandelt wurde, der photometrisch bei einer Wellenlänge von 546 nm gemessen werden konnte. Gemessen wurde auch hier die Extinktion der Probe, die multipliziert mit dem Faktor 925 die Konzentration der Triglyzeride in mg/dl wiedergab¹¹².

2.4.2.4 Graphische Darstellung

Die einzelnen Cholesterin- bzw. Triglyzeridkonzentrationen wurden in Wertetabellen des Kalkulationsprogramms 'Microsoft®Excel' der Microsoft Cooperation eingegeben. Anschließend wurden die Lipidkonzentrationen mit Hilfe des Programmes graphisch dargestellt.

¹¹¹ Siedel et al. 1983

¹¹² Wahlefeld 1974

3. ERGEBNISSE

3.1 Rekrutierungsübersicht

Die Studienteilnehmer stammten aus dem Patientenkollektiv der Lipidambulanz der medizinischen Poliklinik des Universitätsklinikums Eppendorf. In der dort wöchentlich stattfindenden Patientenbesprechung wurde besonders auf neue, vom Hausarzt überwiesene Patienten ein Augenmerk gelegt, die sich in der vierwöchigen Diätphase befanden oder diese bereits beendet hatten. Diese Patienten wurden in eine Rekrutierungsliste (siehe Anhang) aufgenommen.

Der Lipidwerteverlauf und Kriterien für eine Studienteilnahme der potentiellen Studienteilnehmer wurden in dieser Liste festgehalten.

3.1.1 Nicht-ingeschlossene Patienten

Nach Beendigung der Rekrutierungsphase (drei Monate) konnten man von 85 Patienten lediglich neun Probanden randomisieren. Die Gründe für die Nicht-Teilnahme verteilten sich unter den 76 Patienten wie folgt:

Zwölf Patienten wiesen nach der vierwöchigen Diätphase Werte im Normalbereich auf oder zeigten eine positive Tendenz, so dass die Diätphase verlängert wurde. Sechs Patienten erhielten nach der vierwöchigen Diätphase eine Fibrattherapie. Durch die Fibrattherapie wurden die für die Studie ausschlaggebenden Parameter (LDL-Cholesterin und Triglyzeride) so weit gesenkt, dass die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt wurden.

Bei sieben Patienten sank die Triglyzeridkonzentration nach der vierwöchigen Ernährungsumstellungsphase so weit, dass sie für eine Fibrattherapie nicht mehr in Frage kamen. Zwölf Patienten lehnten die Studie ab.

Die restlichen 39 Patienten wurden nicht eingeschlossen, da folgende Ausschlusskriterien zutrafen:

- Östrogeneinnahme: 11
- Diabetiker: 5
- fehlende Compliance: 8
- Alkoholabusus: 5
- Vitamin-K-Antagonisteneinnahme: 4
- andere: 6

Abbildung 3.1 gibt diese Verteilung wieder.

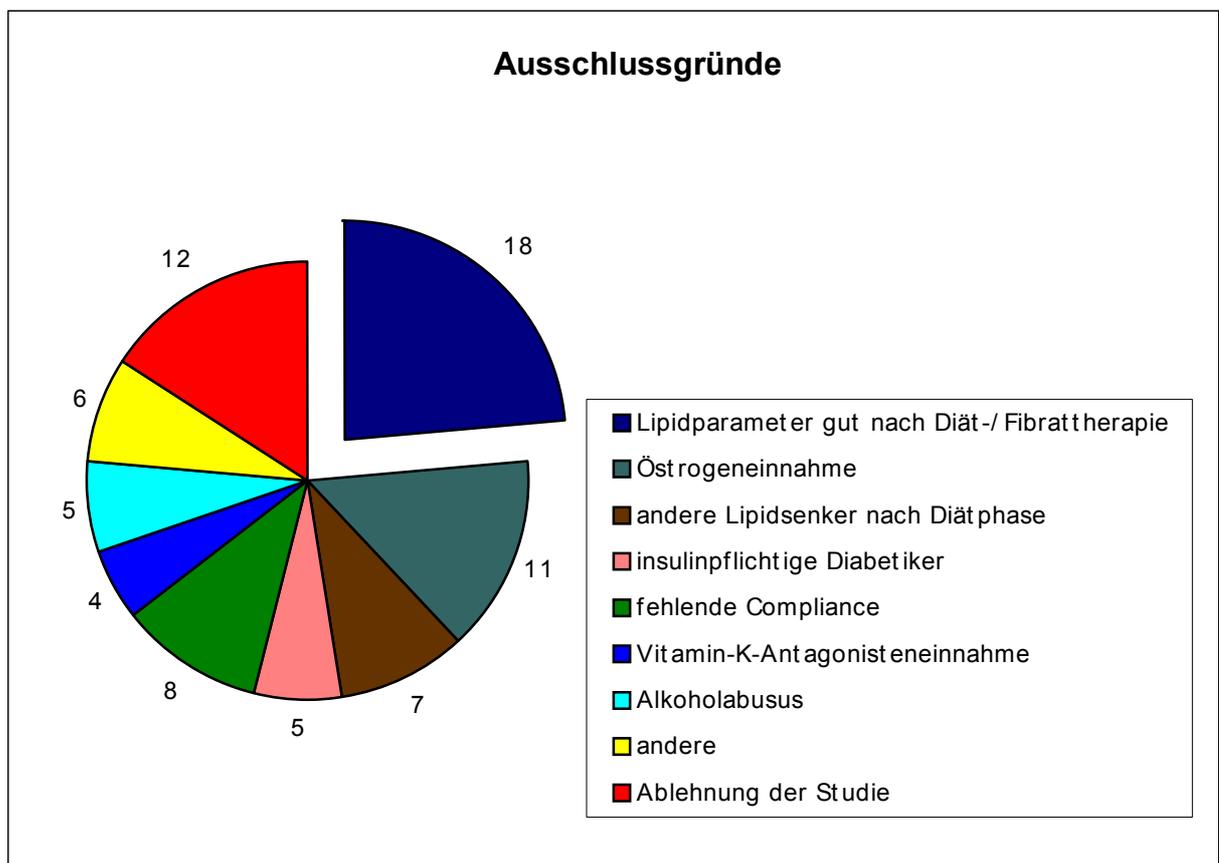


Abbildung 3.1: Verteilung der Gründe für die Nicht-Teilnahme

3.1.1.1 Lipidparameter unter Ernährungsumstellung

Folgende **Abbildungen 3.2 und 3.3** geben die Lipidparameterverläufe der 12 Patienten wieder, deren Lipidwerte sich nach der Diätphase im Normbereich befanden oder bei denen eine positive Tendenz sichtbar wurde, welches eine Verlängerung der Diätphase zur Folge hatte. Bei einem Patienten wurde eine drastische Senkung des LDL-Cholesterins (von ursprünglich 174 mg/dl auf 95 mg/dl) bei einer Triglyzeridsenkung von 211 mg/dl auf 79 mg/dl beobachtet. Drei Patienten konnten bei der ersten Blutentnahme keine LDL-Cholesterinparameter vorweisen, da ihre Triglyzeridwerte für das Anwenden der Friedewald-Formel¹¹³ zu hoch waren. Nach der Diätphase lag der LDL-Wert bei einem der drei Patienten bei 80 mg/dl, die Triglyzeride sanken auf 94 mg/dl, bei dem anderen Patienten konnte ein LDL-Wert von 181 mg/dl bei einer drastischen Senkung der Triglyzeride von 859 mg/dl auf 176 mg/dl gemessen werden. Der dritte Patient zeigte einen LDL-Wert von 107 mg/dl bei Triglyzeriden von 155 mg/dl. Die restlichen sieben Patienten unterlagen im LDL-Cholesterinbereich keinen übermäßigen Schwankungen. Bei einem Patienten aber konnte eine LDL-Erhöhung von ursprünglich 90 mg/dl auf 177 mg/dl, bei gleichzeitiger Triglyzeridsenkung von 448 mg/dl auf 176 mg/dl beobachtet werden. Alle Patienten konnten ihre Triglyzeridparameter durch eine Ernährungsumstellung deutlich senken.

¹¹³ Friedewald 1972

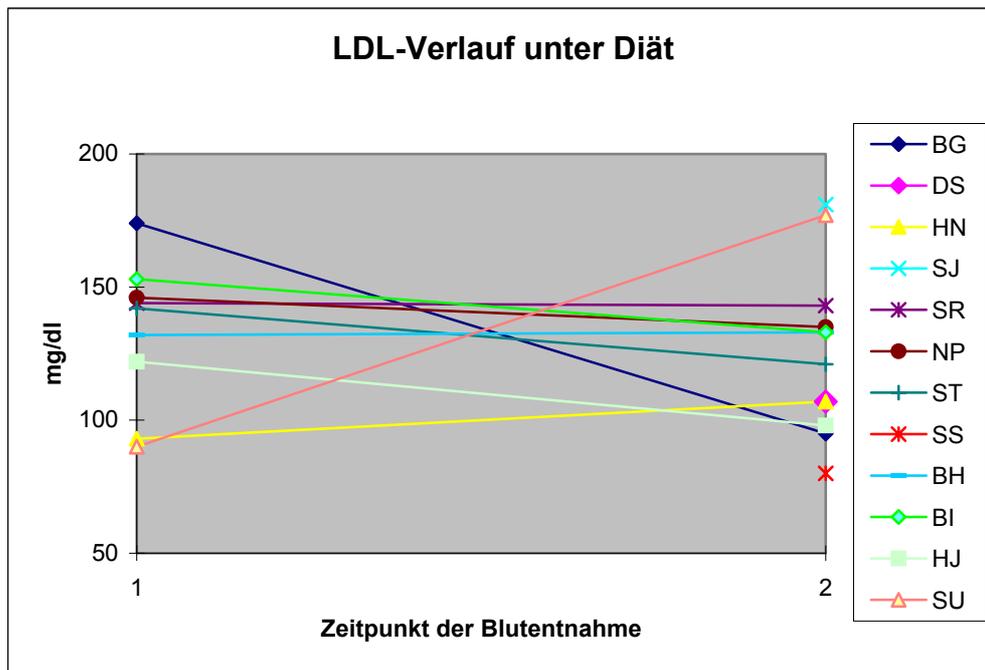


Abbildung 3.2: LDL-Cholesterin-Verlauf nach vierwöchiger Ernährungsumstellung:

- 1: Blutentnahme bei Patientenvorstellung in der Lipidambulanz \Rightarrow ohne Lipidsenker
- 2: Blutentnahme unter mindestens vierwöchiger Ernährungsumstellung

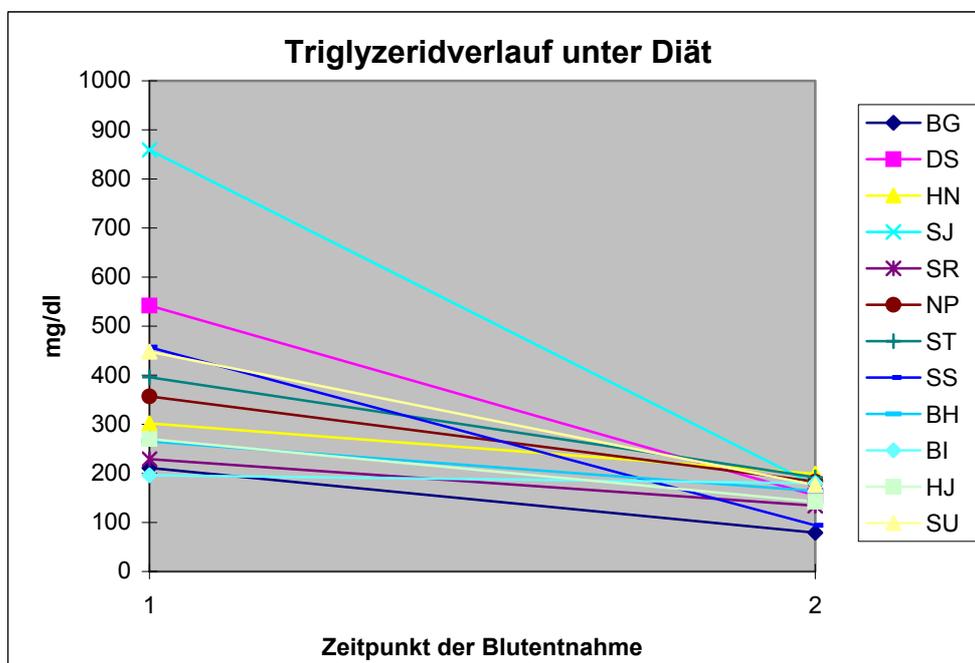


Abbildung 3.3: TG-Verlauf nach vierwöchiger Ernährungsumstellung:

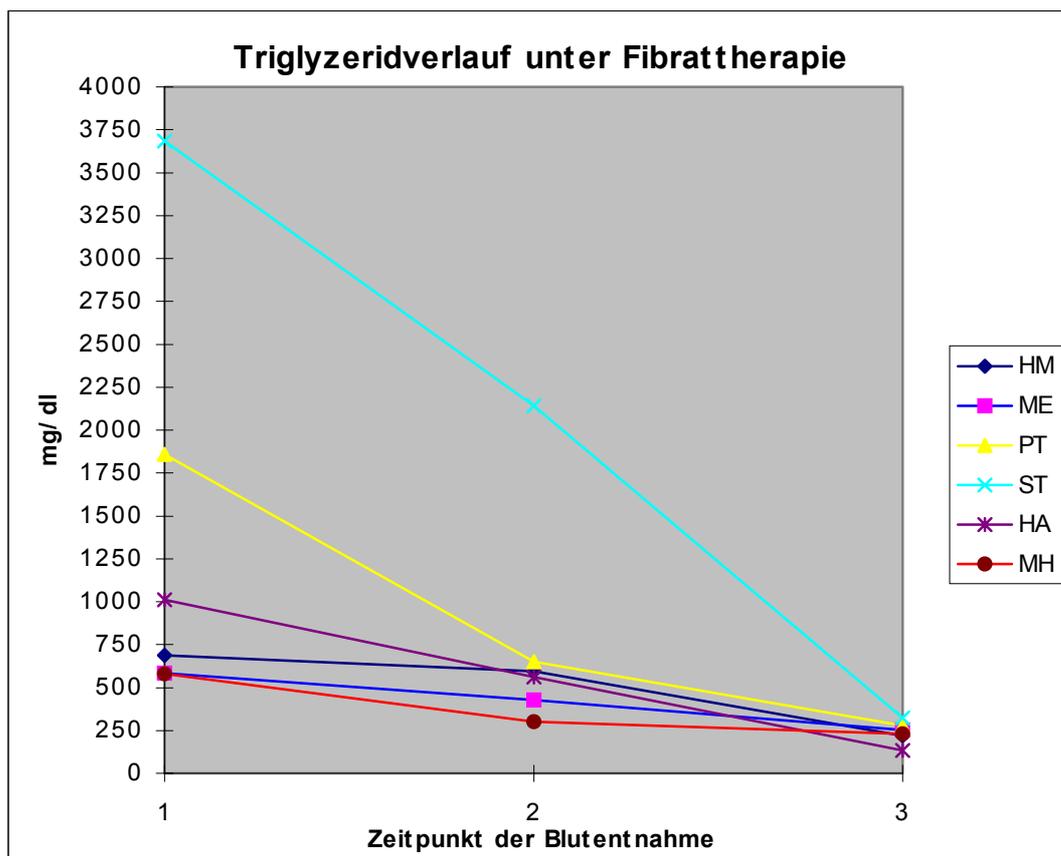
- 1: Blutentnahme bei Patientenvorstellung in der Lipidambulanz \Rightarrow ohne Lipidsenker
- 2: Blutentnahme unter mindestens vierwöchiger Ernährungsumstellung

3.1.1.2 Lipidparameter unter Fibrattherapie

Sechs Patienten waren mit einer Fibrattherapie vollständig eingestellt, d.h. ihre Lipidparameter entsprachen den Einschlusskriterien (siehe 2.1.2) nicht. Sie wiesen nach vierwöchiger Fibrattherapie LDL-Parameter zwischen 83 mg/dl und 117 mg/dl auf, wodurch eine Studienteilnahme in der Kategorie der Primärprävention nicht möglich war.

Vier Patienten zeigten bei Blutentnahme 1 (ohne Lipidsenker) und 2 (unter Diät) so stark erhöhte Triglyzeridwerte, dass eine Ermittlung der LDL-Fraktion nach der Friedewald-Formel nicht möglich war. Bei zwei Patienten war eine Ermittlung erst ab Blutentnahme 2 möglich.

Bei allen sechs Patienten konnte eine drastische Senkung der Triglyzeridfraktion beobachtet werden. **Abbildung 3.4** gibt den Verlauf der Triglyzeride nach Diätphase und unter Fibrattherapie wieder.



Abbil

Abbildung 3.4: Triglyzeridverlauf unter Fibrattherapie:

- 1: Blutentnahme nach Patientenvorstellung in der Lipidambulanz ⇒ ohne Lipidsenker
- 2: Blutentnahme unter mindestens vierwöchiger Ernährungsumstellung
- 3: Blutentnahme unter Fibrattherapie

3.1.2 Randomisierte Patienten

Von den 85 rekrutierten Patienten konnten neun Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Zuteilung der Medikamente an die Patienten (Randomisierung) erfolgte bei Visite 2, nachdem die Blutentnahme BV2 eine Woche zuvor Lipidwerte innerhalb der Einschlussgrenzen ergab.

Während der Studie traten bei zwei Patienten Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Studie zwangen. Eine Probandin reagierte einige Tage nach Erhalt der Studienmedikation mit einer ausgeprägten Photosensibilität, ein anderer Proband erlitt eine Erhöhung der Transaminasen, welche sechs Tage nach Blutentnahme BV2 durch eine gesonderte Blutentnahme festgestellt wurde. Beide Nebenwirkungen waren nach Absetzen der Studienmedikation reversibel.

Ein weiterer Patient erhielt eine Krankenhauseinweisung (eine Woche nach BV3) aufgrund einer Leistenhernienoperation, die ihm die weitere Teilnahme an der Studie unmöglich machte.

Ein vierter Patient musste die Kombinations-Studie abbrechen, da er zu hohe Triglyzeridwerte bei erniedrigtem LDL aufwies und somit in die Gruppe der Hypertriglyzeridämien fiel. Insgesamt konnten fünf Patienten die Studie beenden.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Studienteilnehmer.

	SR	TB	AM	WJ	DA	WW	ZU	MJ	LS
Geschlecht	w	m	m	m	m	m	m	m	w
Alter	49	51	62	31	50	53	66	39	38
Apo E	3/4	2/4	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/4	3/3
Primär- bzw. Sekundär- prävention	P 0/1R F	P 0/1RF	P 2+RF	P 2+RF	P 2+R F	S	S	P 2+RF	P 2+RF
positive Familienanam- nese				X			X	X	
Besonderheiten				Lp(a) 177mg/dl , LpL- Aktiv. 44% diät				LpL- Akt. 32% diät	
Lipidsenker:									
Erhöhung des Cerivastatins nach BV3		X		X			X	X	X
Studie beendet Studienabbruch wegen:		X		X			X	X	X
akuter Beschwerden	X								
Sicherheitspara- metererhöhung verändertem Lipidprofil			X						
Hospitalisation					X		X		

Tabelle 6: Charakterisierung der randomisierten Patienten

3.2 Verlaufsbeschreibungen

In dem folgenden Abschnitt werden die während der Studie erfolgten Messungen der Lipidfraktionen und Dichtegradienten derjenigen Patienten dargestellt, die die Studie beendet haben. Die Lipidparameter wurden zu vier verschiedenen Zeitpunkten ermittelt, unter Diät, unter Fibrattherapie, unter der Studienmedikation und zum Abschluss der

Studie unter Kombinationstherapie. Die prozentuellen Änderungen der jeweiligen Lipidfraktionen der Messungen BV2, BV3 und BV4 beziehen sich auf die Werte vor Beginn der medikamentösen Therapie (Werte unter Diät).

Die Dichtegradientenmessungen ermöglichen eine Identifikation und Verteilung des Cholesterins auf die verschiedenen Lipoproteinklassen. So können HDL, LDL, falls vorhanden auch IDL und VLDL in einem Dichtegradienten graphisch dargestellt werden. Nach Ultrazentrifugation, Fraktionierung und Photometrieren (**siehe 2.4.2 Dichtegradientenmessung**) kann man folgende Verteilung der Lipoproteine in Abhängigkeit ihrer Dichte beobachten: die HDL mit einer Dichte von 1,06-1,21 g/ml verteilen sich auf die Fraktionen 4-9, die LDL mit einer Dichte von 1,019-1,063 g/ml verteilen sich auf die Fraktionen 10-13, die IDL mit einer Dichte von 1,006-1,019 g/ml, falls vorhanden, verteilen sich auf die Fraktionen folgend des LDL-Bereichs und die VLDL mit einer Dichte von 0,94-1,006 g/ml verteilen sich auf die Fraktionen 20-23. Im Dichtebereich kleiner 0,94 g/ml befindet sich, falls vorhanden, die Klasse der Chylomikronen. Chylomikronen und IDL sind bei normolipämischen nüchternen Personen nicht vorhanden.

Da die IDL mit herkömmlichen Methoden nicht messbar und mit der Friedewald-Formel nicht errechenbar sind, gestaltet sich die Dichtegradientenmessung als vorzügliches Mittel zur graphischen Darstellung dieser Lipoproteinklasse. Außerdem kann durch den Dichtegradienten die LDL-Fraktion graphisch dargestellt werden, wenn durch hohe Triglyzeridwerte die Berechnung der LDL-Werte anhand der Friedewald-Formel nicht möglich ist.

Die Verteilung der Triglyzeride in den verschiedenen Lipoproteinklassen wird durch die Dichtegradientenmessung ebenfalls sichtbar. Man kann gut erkennen, dass im Bereich der VLDL die Triglyzeridfraktion stark ansteigt, da diese zusammen mit den Chylomikronen den größten Anteil von Triglyzeriden beinhalten. Die Dichtegradienten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten erstellt. Die erste Abnahme erfolgte unter Diät, d.h. ohne medikamentöse Therapie, die zweite Abnahme (während BV2) wurde unter Fibrateinnahme durchgeführt, und die dritte Abnahme (während BV4) erfolgte unter der Kombinationstherapie von Fenofibrat (160 mg) und Cerivastatin (0,2 mg bzw. 0,4 mg).

3.2.1 Patient TB

Erstdiagnose einer gemischten Hyperlipidämie: 1986

ApoE-Typ: 2/4

Lp(a): 20mg/dl

3.2.1.1 Lipide

Das Lipidprofil des Patienten TB wurde vor der medikamentösen Behandlung (unter Diät (1)) mit folgenden Durchschnittswerten erstellt: Gesamtcholesterin (Chol): 323 mg/dl, HDL: 36 mg/dl und Triglyzeriden (TG) von: 678 mg/dl. Das LDL-Cholesterin (LDL) war aufgrund des hohen Triglyzeridwertes nach der Friedewald-Formel nicht errechenbar.

Unter der Fibrattherapie (BV2 (2)) sank das Gesamtcholesterin auf: 271 mg/dl, LDL-Cholesterin: 166 mg/dl, HDL stiegen auf: 44 mg/dl und die Triglyzeride sanken auf: 307 mg/dl.

Nach Erhalt der Studienmedikation folgte nach vier Wochen die Blutentnahme BV3 (unter Studienmedikation: 160 mg Fenofibrat + 0,2 mg Cerivastatin, (3)), zu diesem Zeitpunkt wurden folgende Werte gemessen: Chol: 224 mg/dl, LDL: 130 mg/dl, HDL: 48 mg/dl und TG: 229 mg/dl.

Da diese Lipidwerte keine ausreichende Senkung der Lipidparameter im Sinne der Primärprävention mit 1 Risikofaktoren darstellte, wurde dem Patienten eine weitere 0,2 mg Dosis des Lipidsenkens Cerivastatin gegeben.

Nach achtwöchiger Therapie (BV4 (4)) ergaben sich Werte von Gesamtcholesterin: 253 mg/dl, LDL: 131 mg/dl, HDL: 48 mg/dl und TG: 368 mg/dl.

Insgesamt zeigten sich folgende prozentuellen Veränderungen der einzelnen Lipidfraktionen (bezogen auf Werte unter Diät):

Fibrattherapie (BV2): Chol: -16%, HDL: +22%, TG: -55%, LDL war unter Diät nicht messbar, unter Fibrat: 166 mg/dl

Kombinationstherapie (BV4): Chol: -22%, HDL: +33%, TG: -46%, LDL unter Kombination: 131 mg/dl, welches im Bezug zur Monotherapie einer Senkung von 21% entspricht.

Abbildung 3.5 gibt den Lipidverlauf des Patienten TB graphisch wieder.

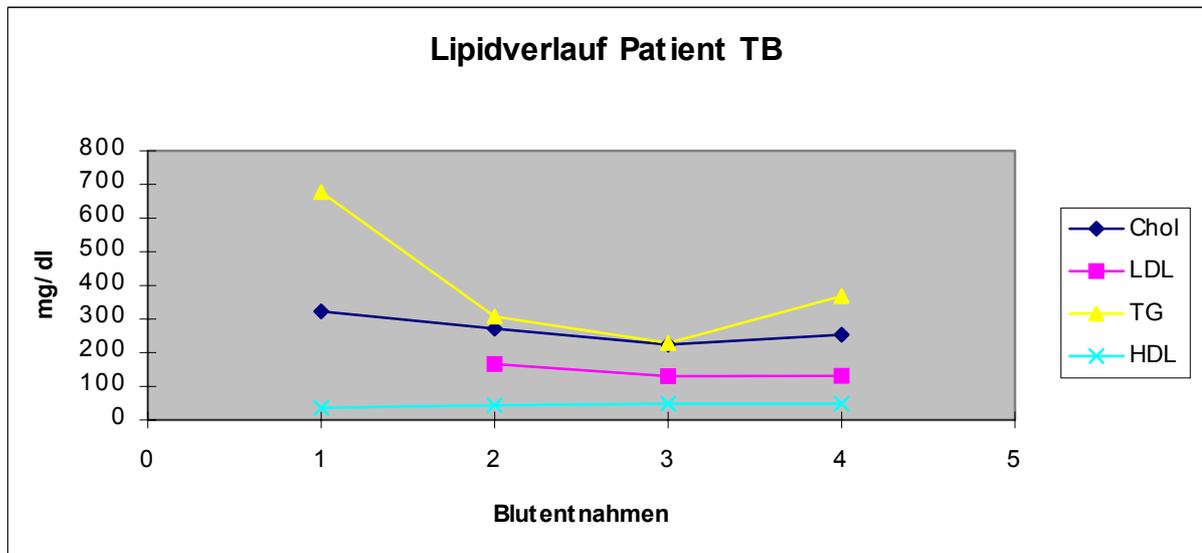


Abbildung 3.5: Verlauf des Lipidprofils Patient TB

- 1: Blutentnahme unter Diät
- 2: Blutentnahme unter Fibrattherapie (BV2)
- 3: Blutentnahme unter Studienmedikation (BV3)
- 4: Blutentnahme unter Kombinationstherapie (BV4)

3.2.1.2 Dichtegradienten

Im Verlauf des Cholesterindichtegradientens sieht man im Bereich der HDL-Fractionen eine deutliche Kurvenanhebung unter Fibrat- und Kombinationstherapie, welches auch die Lipidparameter widerspiegeln. Im Vergleich der Kombinationstherapie zur Monotherapie erkennt man keinen deutlichen Unterschied. Im Bereich der LDL erkennt man eine Anhebung des Graphen unter Mono- und Kombinationstherapie, welches auf die Wirkungsweise der Fibrate zurückzuführen ist, die durch Aktivierung der Lipoproteinlipase erst zu einer Zunahme des LDL-Cholesterins führen. Unter der Fibrat-/Statintherapie konnte die LDL-Fraktion im Vergleich zur Monotherapie gesenkt werden. Der Dichtegradient zeigt zu keinem Zeitpunkt eine ausgeprägte IDL-Akkumulation. Im VLDL-Bereich kann man eine Abnahme unter Medikation beobachten, die ebenfalls auf die erhöhte Lipoproteinlipaseaktivität zurückzuführen ist, da mehr VLDL gespalten und zu LDL umgewandelt werden. Im Triglyzeriddichtegradientenverlauf kann man eine Senkung der TG-Kurven unter Medikation sehen, auch hier ist zwischen Kombinations- und Monotherapie kein deutlicher Unterschied festzustellen.

Die **Abbildungen 3.6** und **3.7** zeigen die drei Dichtegradienten jeweils im Vergleich.

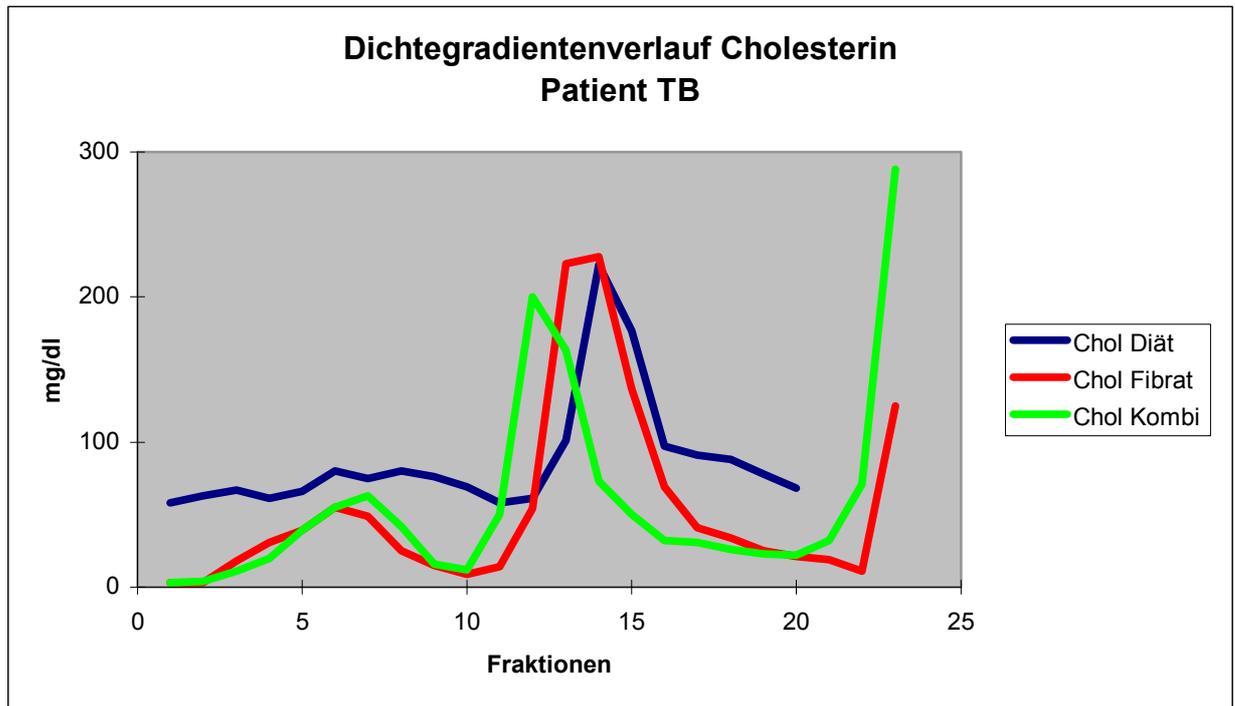


Abbildung 3.6: Dichtegradientenverlauf Cholesterin Patient TB

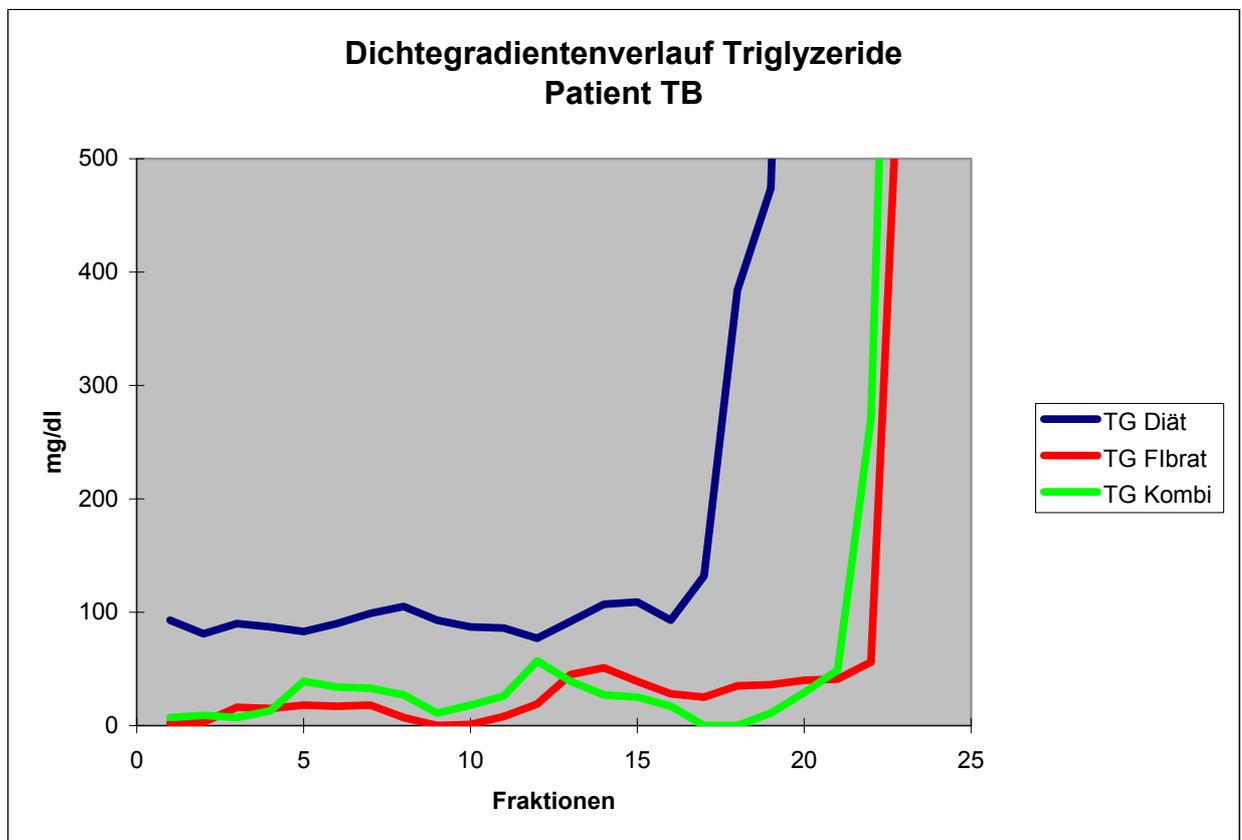


Abbildung 3.7: Dichtegradientenverlauf Triglyzeride Patient TB

3.2.2 Patient WJ

Erstdiagnose einer gemischten Hyperlipidämie: 1997

ApoE-Typ: 3/3

Lp(a): 177mg/dl

3.2.2.1 Lipide

Die Lipidkonzentrationen des Patienten WJ entsprachen in der Phase vor Studienbeginn (unter Diät (Blutentnahme1)) folgenden Werten: Gesamtcholesterin: 337 mg/dl, HDL: 30 mg/dl, Triglyzeride: 643 mg/dl, weshalb die LDL-Konzentration nach der Friedewald-Formel nicht errechnet werden konnte.

Im Rahmen von BV2 (Blutentnahme 2) ergaben sich eine Senkung des Gesamtcholesterin auf 250 mg/dl, ein Anstieg des HDL auf 40 mg/dl, die Triglyzeride sanken auf 212 mg/dl und eine LDL-Konzentration von 168 mg/dl.

Nach vierwöchiger Studienmedikamenteneinnahme (160 mg Fenofibrat + 0,2 mg Cerivastatin) ergaben sich bei Blutentnahme 3 (BV3) die folgenden Konzentrationen: Gesamtchol: 224 mg/dl, HDL: 28 mg/dl, TG: 200 mg/dl, LDL: 146 mg/dl

Da der Proband im Sinne der Primärprävention mit 2 oder mehr Risikofaktoren therapiert werden sollte, wurde die Cerivastatindosis um 0,2 mg erhöht.

Nach achtwöchiger Kombinationstherapie (BV4), die aus 160 mg Fenofibrat und 0,4 mg Cerivastatin bestand, konnte ein Gesamtcholesterin von 229 mg/dl, ein HDL von 43 mg/dl, Triglyzeride von 192 mg/dl und ein LDL von 148 mg/dl gemessen werden.

Bezogen auf die Werte unter Diät veränderten sich die Lipidparameter wie folgt:

Fibrattherapie (BV2): Chol: -25%, HDL: +33%, TG: -67%, LDL unter Diät nicht messbar, unter Fibrattherapie: 168 mg/dl

Kombinationstherapie (BV4): Chol: -32%, HDL: +43%, TG: -70%, LDL bezogen auf Monotherapie: - 12%.

Die **Abbildung 3.8** zeigt den Lipidverlauf graphisch auf:

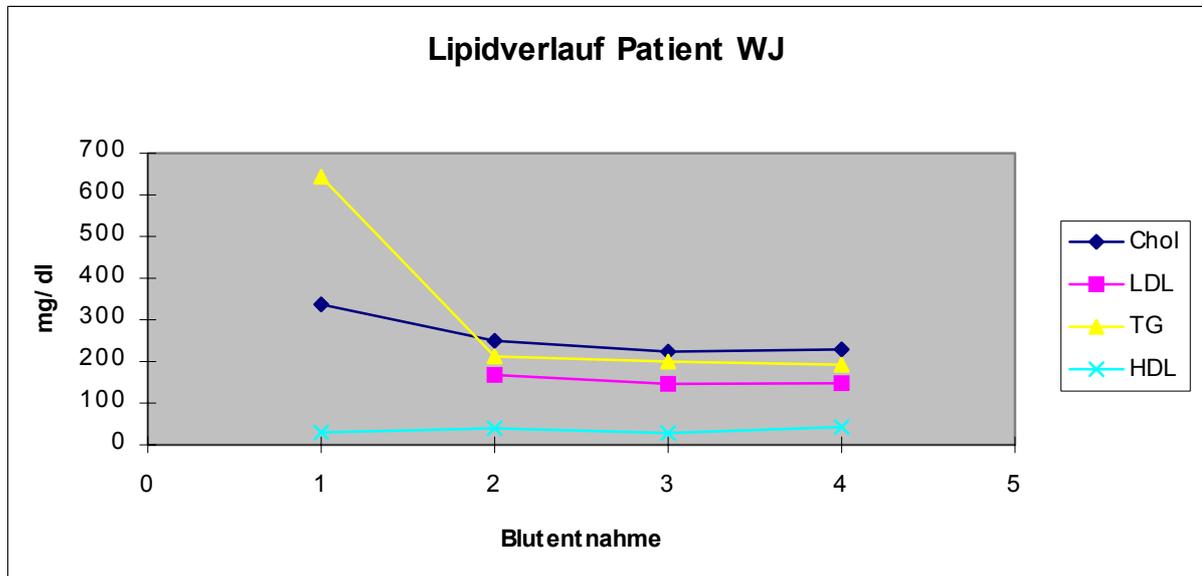


Abbildung 3.8: Verlauf des Lipidprofils Patient WJ

- 1: Blutentnahme unter Diät
- 2: Blutentnahme unter Fibrattherapie (BV2)
- 3: Blutentnahme unter Studienmedikation (BV3)
- 4: Blutentnahme unter Kombinationstherapie (BV4)

3.2.2.2 Dichtegradienten

Die Fraktionen der HDL der Cholesterindichtegradienten zeigen eine deutlichere Kurvenausprägung unter pharmakologischer Therapie im Vergleich zur Diätphase. Im Dichtegradienten, der unter der Kombinationstherapie angefertigt wurde, kann man die HDL-Klasse am besten ausgeprägt sehen. Der LDL-Bereich steigt auch hier unter Fibrat- und Kombinationstherapie leicht an. Beeindruckend ist der Verlauf der in der Diätphase deutlich sichtbaren "IDL-Schulter", die unter Fibrattherapie zwar schmaler wird, aber unter der Fenofibrat- Cerivastatintherapie nicht mehr vorhanden ist. Im VLDL-Bereich kommt es zu keinen deutlichen Veränderungen. Der Triglyzeridverlauf wird durch die Medikation gesenkt und ist unter Kombination am niedrigsten. **Abbildungen 3.9** und **3.10** zeigen die Verläufe der Dichtegradienten.

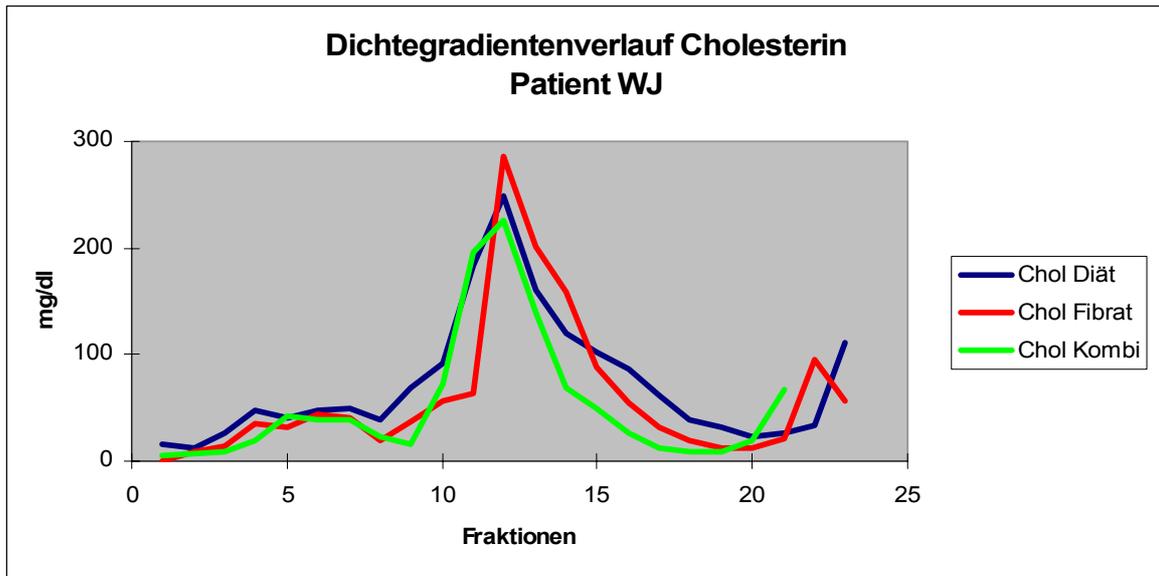


Abbildung 3.9: Dichtegradientenverlauf Cholesterin Patient WJ

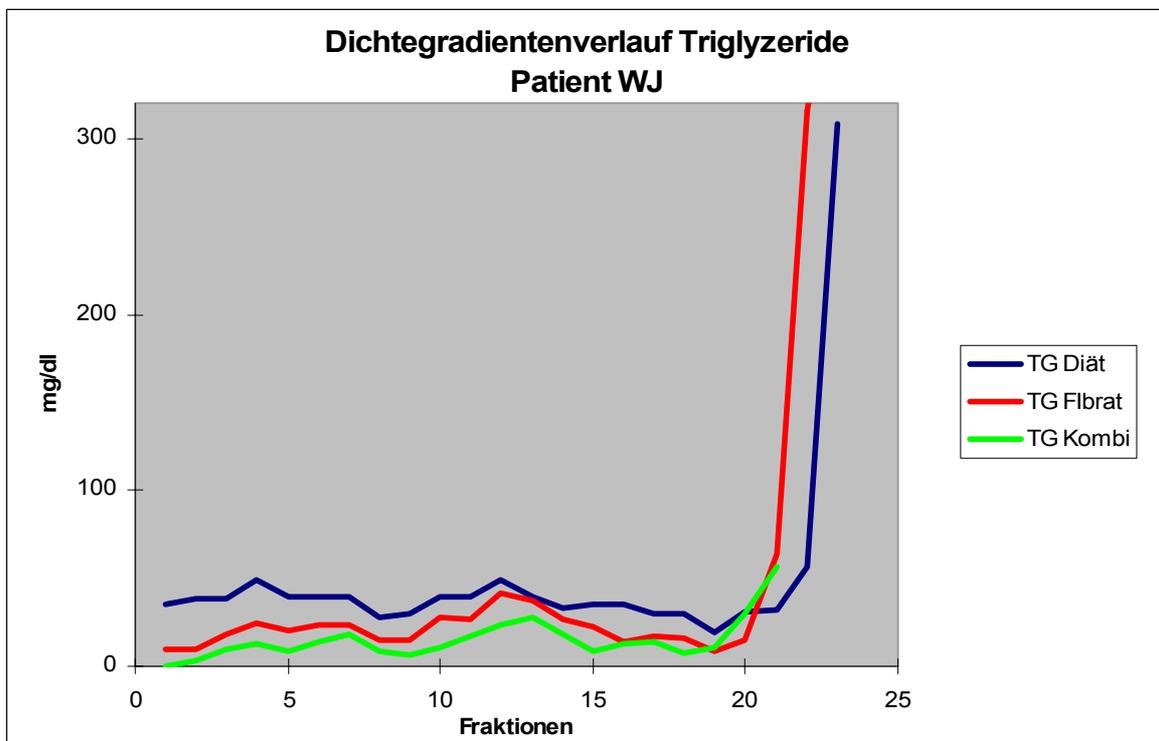


Abbildung 3.10: Dichtegradientenverlauf Triglyzeride Patient WJ

3.2.3 Patient ZU

Erstdiagnose einer gemischten Hyperlipidämie: 1985

ApoE-Typ: 3/3

Lp(a): 3mg/dl

3.2.3.1 Lipide

Die erste Blutentnahme unter Diät (1) ergab folgende Lipidkonzentrationen: Gesamtcholesterin: 214 mg/dl, HDL: 32 mg/dl, Triglyzeride: 699 mg/dl, die LDL-Fraktion konnte aufgrund der hohen Triglyzeridwerte nicht errechnet werden.

Nach einer vierwöchigen Monotherapie mit Fenofibrat konnten bei BV2 (2) ein gesenktes Cholesterin von 200 mg/dl, ein gesteigertes HDL von 43 mg/dl, eine Triglyzeridsenkung von 133 mg/dl und ein LDL von 130 mg/dl bestimmt werden.

Folgend BV2 erhielt der Proband ZU seine Studienmedikation, die aus 160 mg Fenofibrat und einem Placebo bestand. Diese nahm er vier Wochen lang ein. Die folgende Blutentnahme (BV3) zeigte ein Cholesterin von 203 mg/dl, ein HDL von 37 mg/dl, Triglyzeride von 197 mg/dl und ein LDL von 127 mg/dl.

Der Patient ZU wurde zu Beginn der Studie in das Therapieschema einer Sekundärprävention eingestuft und konnte die erforderlichen Lipidkonzentrationswerte nicht aufweisen. Somit wurden ihm zusätzlich 0,2 mg Cerivastatin verabreicht.

Nach achtwöchiger Fenofibrat (160 mg)/Cerivastatin (0,2 mg)- Therapie zeigten sich ein Gesamtcholesterin von 164 mg/dl, ein HDL-Cholesterin von 42 mg/dl, Triglyzeride von 164 mg/dl und ein LDL von 89 mg/dl.

Diese Veränderungen der Lipidkonzentrationen lassen sich prozentuell wie folgt ausdrücken (bezogen auf Diätwerte):

Fibrattherapie (BV2): Chol: -6,5%, HDL: +34%, TG: -80%, LDL unter Diät nicht messbar, unter Fibrat: 130 mg/dl

Kombinationstherapie: Chol: -23%, HDL: +31%, TG: -77%, LDL bezogen auf die Werte unter Fenofibrat: -32%

Den graphischen Lipidverlauf gibt die **Abbildung 3.11** wieder.

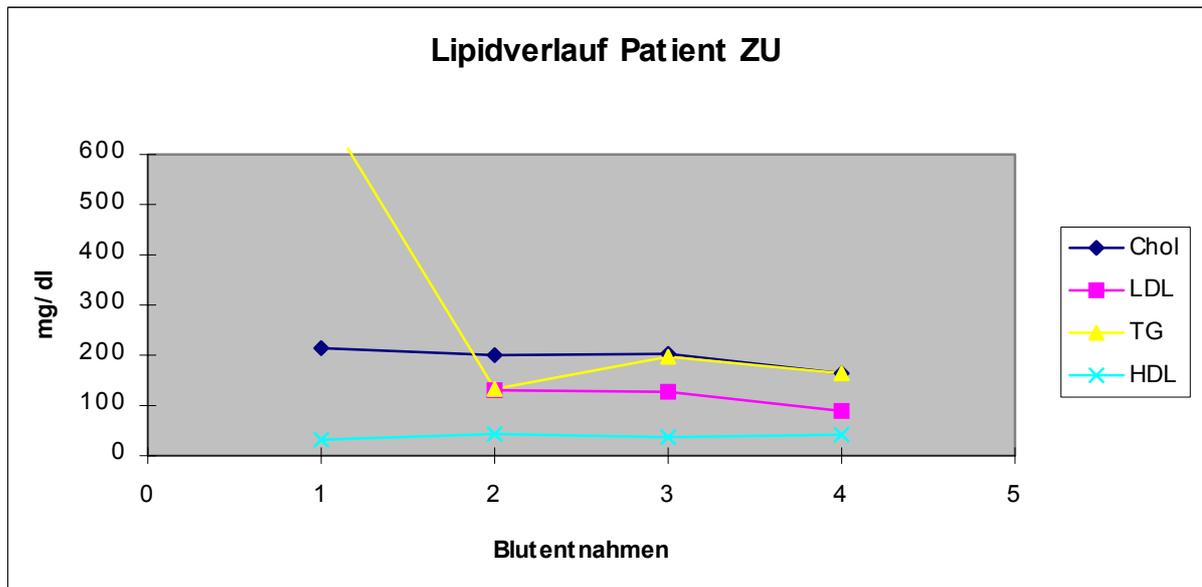


Abbildung 3.11: Verlauf des Lipidprofils Patient ZU

- 1: Blutentnahme unter Diät
- 2: Blutentnahme unter Fibrattherapie (BV2)
- 3: Blutentnahme unter Studienmedikation (BV3)
- 4: Blutentnahme unter Kombinationstherapie (BV4)

3.2.3.2 Dichtegradienten

Im Cholesterindichtegradientenverlauf kann man im Vergleich Diätphase zur medikamentösen Therapie eine deutliche Anhebung des HDL-Bereichs erkennen. Ein Unterschied zwischen Kombinations- und Monotherapie ist in diesem Bereich nicht erkennbar. Der LDL-Bereich ist auch hier unter Fibrattherapie am stärksten ausgeprägt (siehe 3.2.1.2), wird aber unter der Kombinationstherapie wieder deutlich gesenkt, welches durch die Gabe von Cerivastatin zu erklären ist, das durch LDL-Rezeptorexprimierung die Aufnahme von LDL erhöht und somit die Konzentration senkt. In dem Dichtegradientenverlauf ist ein IDL-Bereich sichtbar, der mit zunehmender medikamentösen Therapie abnimmt und somit unter Kombinationstherapie kaum noch auszumachen ist. Im VLDL-Bereich und im Triglyzeriddichtegradienten sind keine Auffälligkeiten sichtbar.

Abbildungen 3.12 und 3.13 zeigen die Dichtegradientenverläufe.

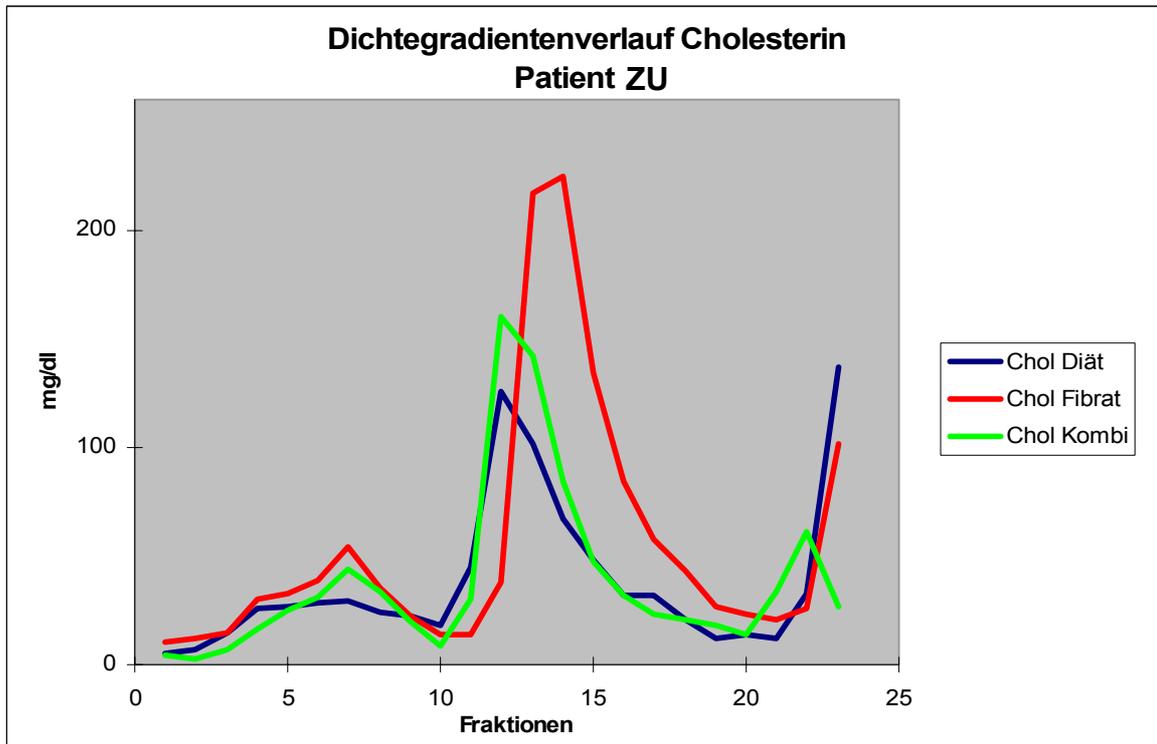


Abbildung 3.12: Dichtegradientenverlauf Cholesterin Patient ZU

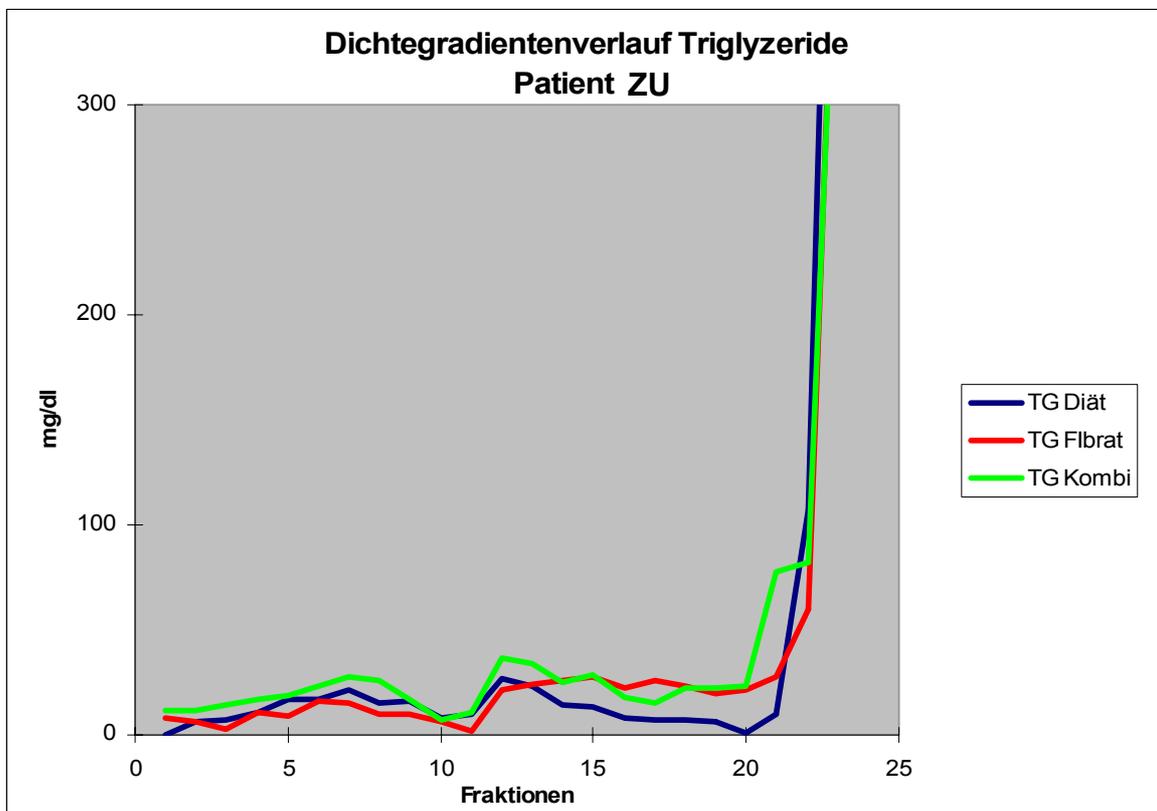


Abbildung 3.12: Dichtegradientenverlauf Triglyzeride Patient ZU

3.2.4 Patient MJ

Erstdiagnose einer gemischten Hyperlipidämie: 1995

ApoE-Typ: 3/4

Lp(a): <2 mg/dl

3.2.4.1 Lipide

Die Lipidparameter des Patienten MJ vor der medikamentösen Therapie (Blutentnahme 1, unter Diät) entsprachen folgenden Werten: Gesamtcholesterin: 310 mg/dl, HDL: 31 mg/dl, Triglyzeride: 333 mg/dl und LDL-Cholesterin: 212 mg/dl.

Nach vierwöchiger Fenofibratgabe (BV2) konnte eine Senkung des Cholesterin auf 254 mg/dl, ein Anstieg der HDL auf 38 mg/dl, eine Triglyzeridsenkung auf 256 mg/dl und eine LDL-Senkung auf 165 mg/dl festgestellt werden.

Der Patient wurde in die Studie eingeschlossen und erhielt die Studienmedikation von 160 mg Fenofibat und 0,2 mg Cerivastatin. Die Blutentnahme unter dieser Therapie (BV3) ergab die folgenden Lipidkonzentrationen: Chol: 201 mg/dl, HDL: 36 mg/dl, TG: 275 mg/dl und LDL: 110 mg/dl.

Das Therapieziel im Sinne der Primärprävention mit zwei oder mehr Risikofaktoren wurde nicht erreicht, so dass der Proband MJ eine weitere 0,2 mg Dosis Cerivastatin erhielt.

Die abschließende Blutentnahme nach acht Wochen Kombinationstherapie unter 160 mg Fenofibrat plus 0,4 mg Cerivastatin (BV4), ergab ein Gesamtcholesterin von 218 mg/dl, ein HDL von 44 mg/dl, Triglyzeride von 270 mg/dl und ein LDL-Cholesterin von 120 mg/dl.

Insgesamt konnten folgende prozentualen Veränderungen bezogen auf die Diät-Werte beobachtet werden:

Fibrattherapie (BV2): Chol: -18%, HDL: +22%, TG: -23%, LDL: -22%

Kombinationstherapie (BV4): Chol: -29%, HDL: +42%, TG: -19%, LDL: -43%

In der **Abbildung 3.13** wird der Lipidverlauf graphisch dargestellt.

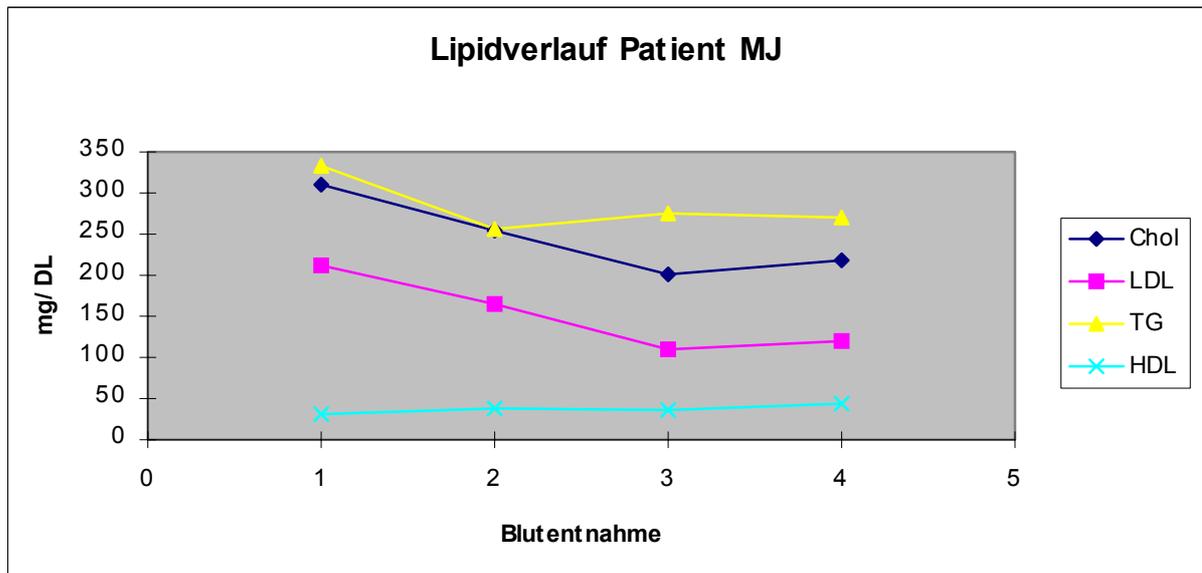


Abbildung 3.13: Verlauf des Lipidprofils Patient MJ

- 1: Blutentnahme unter Diät
- 2: Blutentnahme unter Fibrattherapie (BV2)
- 3: Blutentnahme unter Studienmedikation (BV3)
- 4: Blutentnahme unter Kombinationstherapie (BV4)

3.2.4.2 Dichtegradienten

Im Cholesterindichtegradientenverlauf des Patienten MJ kann man im HDL-Bereich erneut einen Anstieg unter pharmakologischer Therapie erkennen. Die Ausprägungen der HDL-Kurven unter Fibrat- oder Kombinationstherapie zeigen keinen großen Unterschied. Im LDL-Bereich ähneln sich die drei Cholesteringradienten in ihrer Ausprägung. Eine deutliche Veränderung ist in den IDL-Fractionen sichtbar. Mit zunehmender medikamentöser Behandlung nimmt die IDL-Akkumulation deutlich ab, so dass der Gradient unter Kombinationstherapie keine "IDL-Schulter" mehr aufweist. Die Fractionen der VLDL sind unauffällig. Im TG-Dichtegradientenverlauf erkennt man eine Erhebung der TG im Bereich der LDL unter Fibrattherapie, welches wiederum durch die vermehrte Aktivität der Lipoproteinlipase zu erklären ist. Desweiteren lassen sich keine Auffälligkeiten im Triglyzeridgradienten ausmachen. **Abbildungen 3.14 und 3.15** zeigen die Dichtegradientenverläufe.

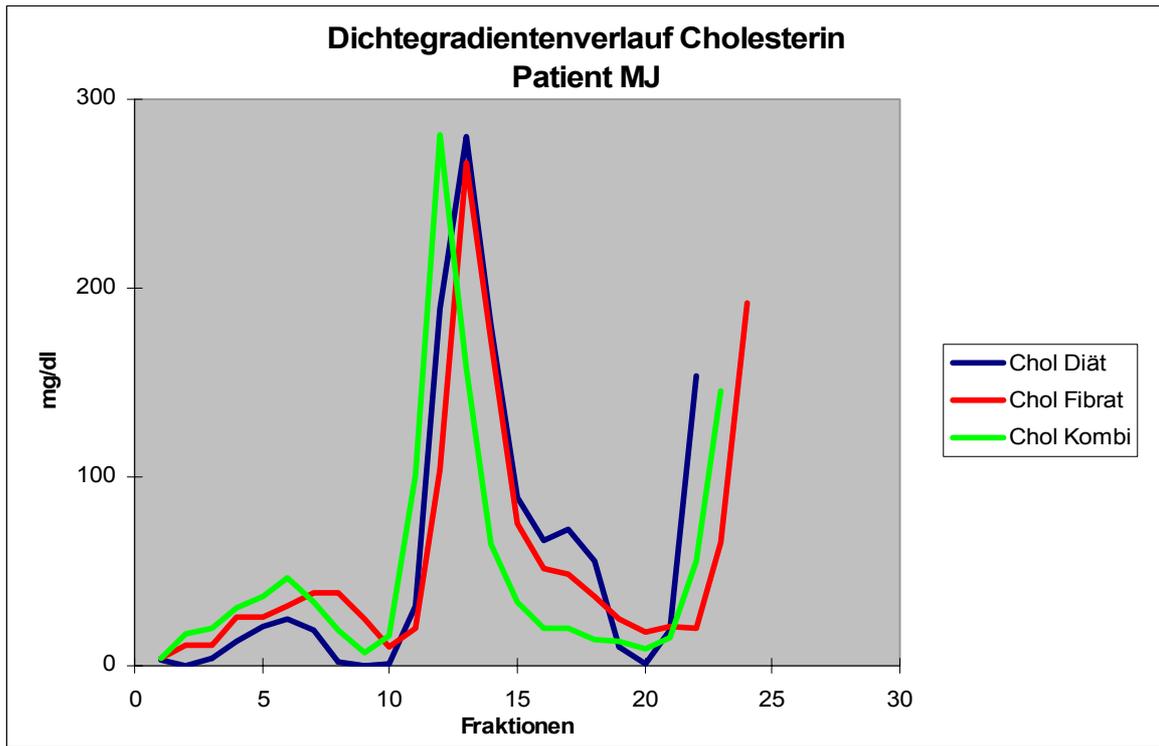


Abbildung 3.14: Dichtegradientenverlauf Cholesterin Patient MJ

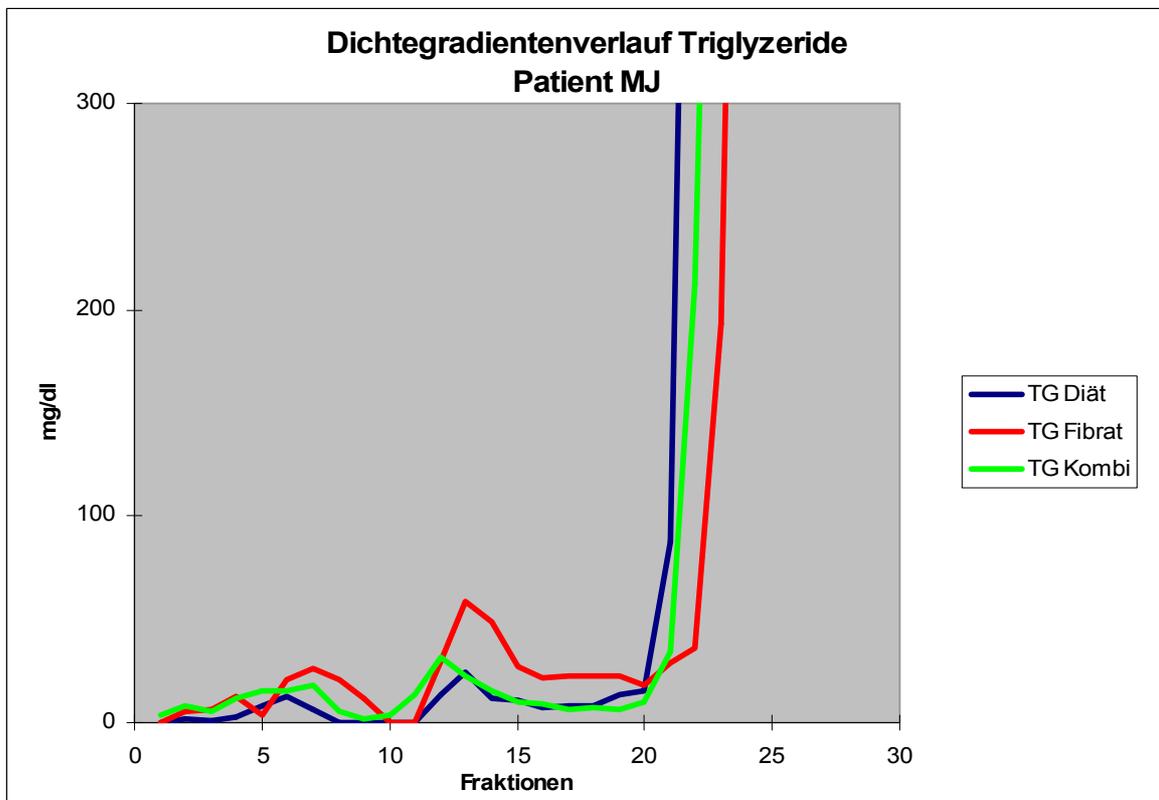


Abbildung 3.15: Dichtegradientenverlauf Cholesterin Patient MJ

3.2.5 Patientin LS

Erstdiagnose einer gemischten Hyperlipidämie: 1982

ApoE-Typ: 3/3

Lp(a): 45mg/dl

3.2.5.1 Lipide

Die Lipidparameter der Patientin LS ohne eine medikamentöse Therapie (unter Diät) konnte mit Werten von Cholesterin: 297 mg/dl, HDL: 28 mg/dl, TG: 357 mg/dl und LDL: 198 mg/dl gemessen werden.

Eine Blutentnahme nach einer vierwöchigen Fibratmonotherapie (BV2) ergab folgende Konzentrationen: eine Senkung des Chol auf 262 mg/dl, eine leichte Anhebung des HDL auf 29 mg/dl, eine deutliche Senkung der TG auf 154 mg/dl und einen leichten Anstieg der LDL auf 202 mg/dl.

Nach Erhalt der Studienmedikation (160 mg Fenofibrat + Placebo) folgte nach weiteren vier Wochen die Blutentnahme BV3. Zu diesem Zeitpunkt konnten ein Cholesterin von 258 mg/dl, ein HDL von 37 mg/dl, Triglyzeride von 145 mg/dl und ein LDL von 192 mg/dl gemessen werden.

Da die Zielwerte der Primärprävention mit zwei oder mehr Risikofaktoren nicht erreicht worden sind, erhielt der Proband bei Visite 3 eine 0,2 mg-Dosis Cerivastatin.

Nach achtwöchiger Kombinationstherapie unter 160 mg Fenofibrat und 0,2 mg Cerivastatin wurde die abschließende Blutentnahme BV4 durchgeführt, die folgende Werte ergab: Gesamtcholesterin: 208 mg/dl, HDL: 38 mg/dl, TG: 77 mg/dl und LDL: 155 mg/dl.

Die Lipidfraktionen veränderten sich prozentual (bezogen auf Werte unter Diät) wie folgt:

Fibrattherapie (BV2): Chol: -12%, HDL: +4%, TG: -57%, LDL: +2%

Kombinationstherapie (BV4): Chol: -30%, HDL: +36%, TG: -78%, LDL: -22%

In **Abbildung 3.16** wird der zuvor beschriebene Lipidverlauf graphisch dargestellt.

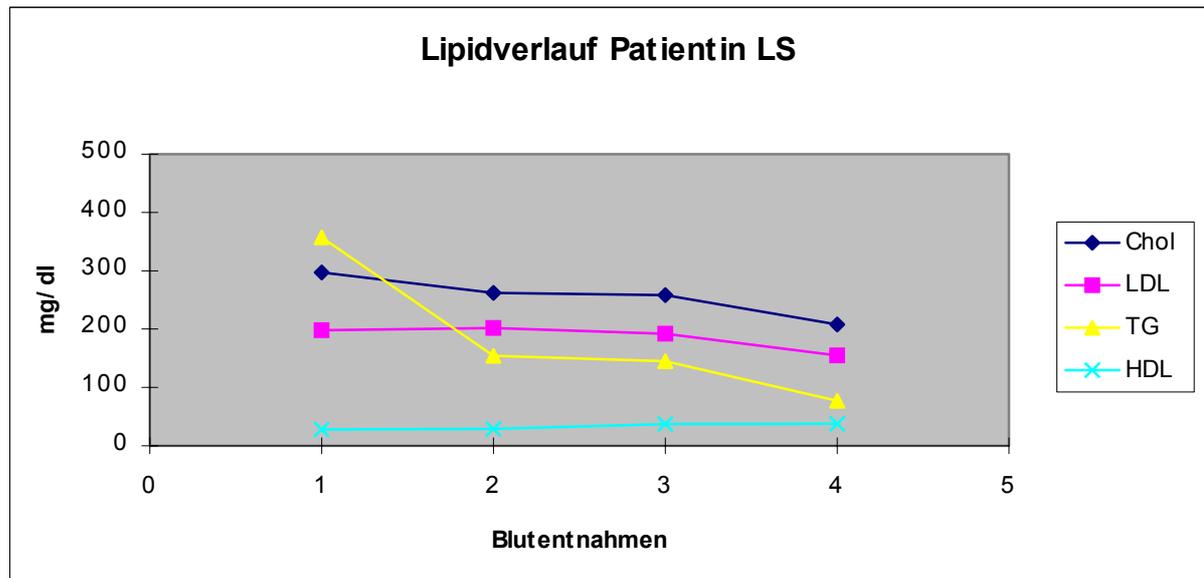


Abbildung 3.16: Verlauf des Lipidprofils Patientin LS

- 1: Blutentnahme unter Diät
- 2: Blutentnahme unter Fibrattherapie (BV2)
- 3: Blutentnahme unter Studienmedikation (BV3)
- 4: Blutentnahme unter Kombinationstherapie (BV4)

3.2.5.2 Dichtegradienten

Die Fraktionen des HDL-Bereichs der Cholesterindichtegradienten zeigen im Verlauf keine deutliche Veränderung, obwohl die absoluten Werte des HDL-Cholesterin durch die medikamentöse Behandlung erfolgreich angehoben wurden. Der LDL-Bereich des Gradienten unter Fibrattherapie zeigt auch hier die höchste Erhebung, wird aber durch die Kombination von Fenofibrat und Cerivastatin wieder gesenkt. Der Gradient unter Diät zeigt eine deutliche Akkumulation der IDL. Durch die pharmakologische Therapie ist dieser IDL-Bereich in den darauf folgenden Dichtegradienten nicht mehr vorhanden. Ein Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie ist in dem genannten Bereich nicht auszumachen. Im VLDL-Bereich kann man eine leichte Senkung der Kurve im Zuge der Therapie erkennen, welches durch die Wirkung der Fibrate zu erklären ist. Der Triglyzeriddichtegradient zeigt keine grossen Unterschiede.

Die Abbildungen 3.17 und 3.18 zeigen die Dichtegradientenverläufe.

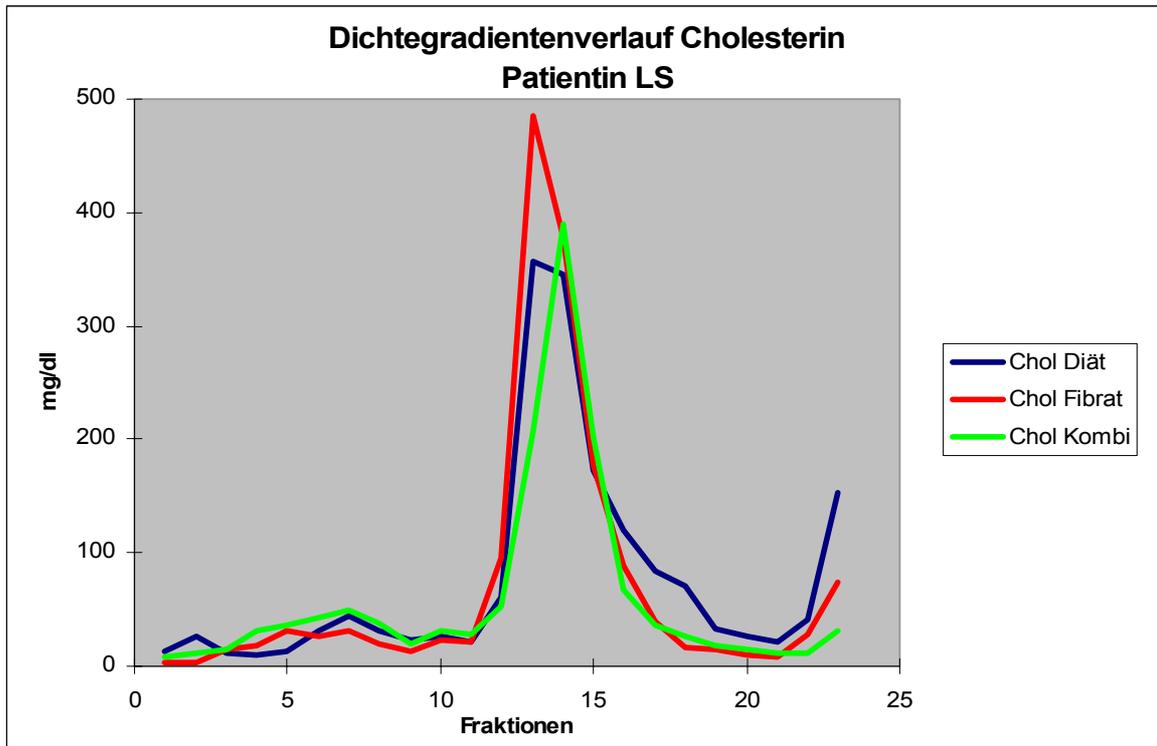


Abbildung 3.17: Dichtegradientenverlauf Cholesterin Patientin LS

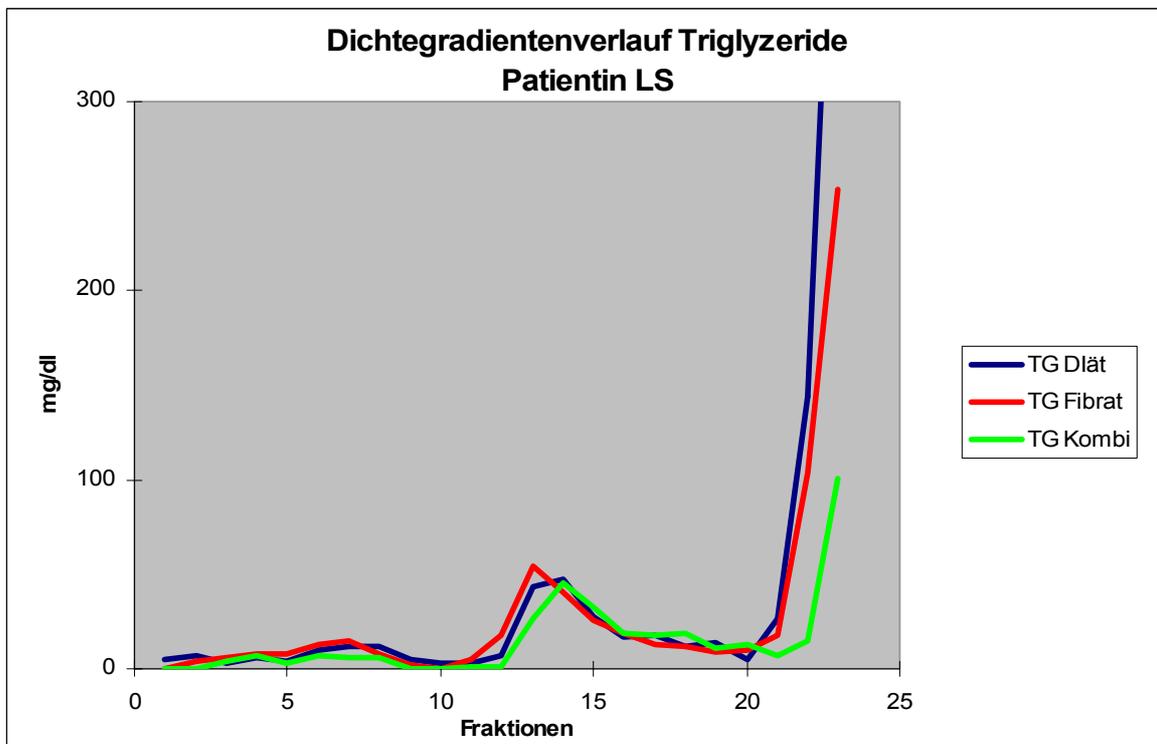


Abbildung 3.18: Dichtegradientenverlauf Triglyzeride Patientin LS

3.3 Sicherheitsparameter

Die Sicherheitsparameter wurden im Zuge jeder Blutentnahme überprüft. Im Verlauf der klinischen Studie wurden die Konzentrationen des Harnstoffs, der Harnsäure, des Kreatinins (Krea), der Lebertransaminasen und der Creatin Phosphokinase (CK) verfolgt. Außerdem wurden zusätzlich ein Blutbild, Glukose- und TSH-Werte erstellt.

Eine besondere Beachtung fanden die Kreatinin-, Lebertransaminasen- und CK-Werte, da diese bekannt dafür sind im Rahmen von pharmakologischen Therapien mit Lipidsenkern über ihre jeweilige Norm zu steigen. Während der vorliegenden Kombinationsstudie konnten folgende Überschreitungen der Normwerte beobachtet werden.

Ein Proband (AM) musste aufgrund von erhöhten Lebertransaminasen die Studie abbrechen. Während er bei der Blutentnahme BV2 noch der Norm entsprechende Werte vorweisen konnte, GOT: 12 mU/ml und GPT: 14 mU/ml, klagte er eine Woche nach Einnahmebeginn der Studienmedikation über Unwohlsein. Eine darauf folgende extra terminierte Blutentnahme ergab eine deutliche Erhöhung der Leberenzyme GOT: 34 mU/ml und GPT: 84 mU/ml. Diese erhöhten Werte des Probanden hatten den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation bzw. der gesamten Studie zufolge. Eine sechs Tage später durchgeführte Kontrolluntersuchung der Sicherheitsparameter waren ohne pathologischen Befund.

Zwei Probanden (WW und ZU) fielen bei BV2 bzw. BV3 durch erhöhte Krea-Werte (1,5mg/dl) auf, die ebenfalls in eine außerhalb der terminierten Blutentnahmen durchgeführten Kontrolle überprüft wurden.

Der Krea-Wert des WW sank zwar wieder auf Normwerte, trotzdem musste der Proband die Studie abbrechen, da es ihm durch eine Operation nicht mehr möglich war an der klinischen Studie weiterhin teilzunehmen. Die abschließende Blutentnahme ergab zwar ein Krea von 1,3 mg/dl, aber Erhöhungen im Bereich von GOT: 26 mU/ml, GPT: 38 mU/ml und CK: 125 mU/ml. Nach Absetzen der Studienmedikation waren diese Erhöhungen rückläufig.

Eine Extrablutentnahme des Probanden ZU ergab ein Kreatinin von 1,6 mg/dl, welches außerhalb der Norm lag. Der Patient verblieb trotzdem im Studienprogramm, nachdem weitere Untersuchungen, wie eine Sonographie beider Nieren- und Nierenarterien, ergaben, dass die Sicherheit des Patienten nicht gefährdet sei.

Bei den anderen Studienpatienten konnten zwar leichte Erhöhungen der Leberenzyme, der Kreatininphosphatase und der CK beobachtet werden, eine Überschreitung der Normwerte war aber nicht zu verzeichnen.

Weder die Blutbilder noch die Glukose- und TSH-Werte der Patienten waren auffällig.

3.4 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkung bezeichnet man jeden nicht erwünschten Effekt einer Maßnahme oder eines Arzneimittels. Während einer klinischen Studie wird jeder unerwünschte gesundheitliche Vorfall während dieser Zeit als Nebenwirkung bezeichnet, auch wenn er nicht eindeutig mit der Studie in Zusammenhang gebracht werden kann.

Im Rahmen der Kombinationsstudie wurde bei einer Probandin kurz nach Einnahme der Studienmedikation eine photoallergische Reaktion beobachtet, die zum Abbruch der Studie zwang. Nach Absetzen der Medikation verschwand diese Nebenwirkung ohne Komplikationen. Weitere Nebenwirkungen waren leichte Muskel-, und Gelenkschmerzen, die nach Überprüfung der Sicherheitsparameter toleriert wurden.

Während der Studie wurde bei einem Patienten eine Borreliose bekannt, die nicht antibiotisch behandelt werden musste. Bei einer anderen Patientin wurde während der Studiendauer eine Ovarialzyste diagnostiziert. Beide Probanden beendeten die Studie planmäßig. Außerdem wurde ein Patient wegen einer seit langem bestehenden Leistenhernie elektiv operiert, welches zum Abbruch der Studie führte.

4. DISKUSSION

4.1 Effektivität

Die Effektivität der vorliegenden Kombinationsstudie wird durch vergleichende Lipidparameter und Dichtegradienten beurteilt. Die Beurteilung der Lipidparameter soll in Anlehnung der Richtwerte der Primär- bzw. Sekundärprävention (siehe 1.9.2.1 bzw. 1.9.2.2) erfolgen, die den Therapiezielen entsprechen. Es erreichte kein Proband die Zielvorgaben. Von den fünf Studienteilnehmern, die die Studie beendeten, wurden trotzdem vier (WJ, ZU, MJ, LS) auch nach Beendigung der Studie mit der Kombinationstherapie weiter behandelt, während einem (TB) eine Monofibrattherapie empfohlen wurde. Auffällig war, dass bei drei Patienten, die von der Kombinationstherapie profitierten, die Dichtegradienten eine deutlich geringere IDL-Akkumulation zeigten als unter Monotherapie. Außerdem zeigten die Lipidparameter niedrigere Werte unter Fibrat und Cerivastatin. Um die vier Patienten auf der Kombinationstherapie zu belassen, wurde der Nutzen der Therapie gegenüber der Gefahr der Nebenwirkungen abgewogen.

Aufgrund der vorhandenen Risikofaktoren wie positive Familienanamnesen, der Lp(a) Erhöhungen, der Lipoproteinlipaseinsuffizienz und der Apo E-Abnormitäten war man der Meinung, dass das Erreichen der besten Ergebnisse im Lipidprofil und der positive Effekt auf die Dichtegradienten unter Behandlung der Kombination für selbige Therapie sprächen. Diese Probanden profitierten von der Kombinations- gegenüber der Monotherapie, d.h. der Nutzen dieser Therapieform überwog gegenüber dem Risiko der Nebenwirkungen.

Ein Patient (TB) der fünf Studienabsolventen konnte keine deutlichen Vorteile aus der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie ziehen. Obwohl unter der Fenofibrat/Cerivastatin-Therapie die besten Ergebnisse im Bezug auf die Lipidparameter erzielt wurden, konnte man im Dichtegradienten keine Vorteile gegenüber der Monotherapie erkennen.

Der Patient TB, der primärpräventiv mit einem Risikofaktor eingestuft wurde, zeigte unter Kombination lediglich in den Bereichen des Gesamtcholesterins eine Reduktion um 6%, im LDL-Bereich eine Senkung um 31%, Triglyzeride stiegen sogar leicht an und im HDL-Bereich konnte ein Anstieg um 11% gegenüber der Monotherapie beobachtet werden. HDL und LDL waren bereits unter Fibrattherapie im Bereich der Normwerte. Diesem Patienten wurde die Monotherapie plus kontinuierliche Diät empfohlen, da weder die Lipidparameter noch der Dichtegradient unter Kombination überzeugten.

Signifikante Unterschiede der Parameter bei unterschiedlicher Cerivastatinosis (0,2 mg versus 0,4 mg) konnten nicht ausgemacht werden.

Fasst man die Wirkung der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie hinsichtlich des Lipidprofils zusammen, ergeben sich im Durchschnitt folgende Werte (bezogen auf Werte unter Diät): Nach Fenofibrat/Cerivastatin-Therapie konnte im Bereich des Gesamtcholesterin im Schnitt eine Senkung von 27,2% festgestellt werden, welches eine Senkung um 11,6% gegenüber der Fibrattherapie bedeutet. Das HDL-Cholesterin stieg im Durchschnitt um 37% an, im Vergleich zur Monotherapie stieg es um 14%. Im Bereich der Triglyzeride ergaben sich keine großen Unterschiede. Sie sanken unter Kombination um 58%, unter Fibrat nur um 56,4%, welches eine Senkung um 1,6% gegenüber der Fenofibrat/Cerivastatin-Therapie bedeutet. Das LDL-Cholesterin kann nur vergleichend beobachtet werden, da die Bezugsgrößen der Werte unter Diät in drei Fällen nicht ermittelt werden konnten, weil die Triglyzeride für eine Berechnung der LDL-Werte zu hoch waren. Im Vergleich zur Monotherapie konnten die Parameter um durchschnittlich 21,2% unter Kombination gesenkt werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann man behaupten, dass die in der vorliegenden Studie untersuchten Medikamente Fenofibrat und Cerivastatin in Kombination effektiv sind. Im Vergleich zur Monofibrattherapie konnte eine Verbesserung der Lipidparameter durch diese Therapieform erreicht werden. **Abbildung 4.1** gibt die in dieser Arbeit beobachteten prozentuellen Veränderungen der Lipidparameter graphisch wieder.

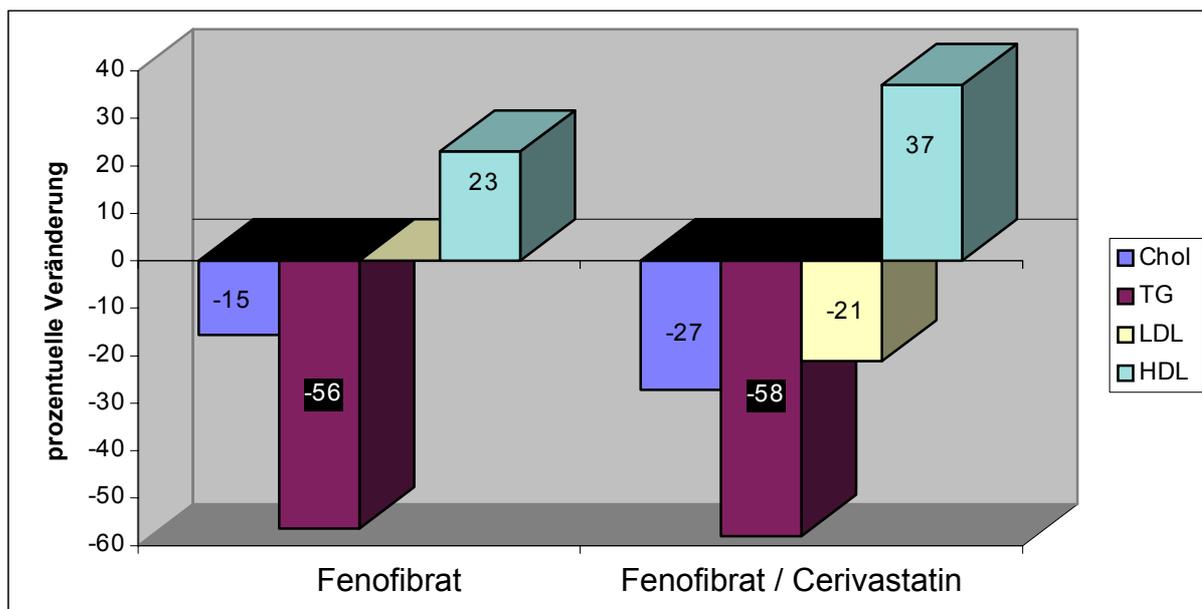


Abbildung 4.1: prozentuelle Veränderungen der Lipidparameter unter Mono- bzw. Kombinationstherapie, LDL-Wert (-21%) bezogen auf Werte unter Fibrattherapie

Auch in anderen Studien hat sich die Wirksamkeit einer kombinierten Fibrat/CSE-Hemmer Therapie als überlegen einer Monotherapie gegenüber erwiesen^{114,115,116,117}.

Ellen und McPherson haben in einer Zwei-Jahresstudie mit einem Patientengut von 80 Personen über folgende Ergebnisse zu berichten:

Die Kombinationstherapie (Fenofibrat/Pravastatin bzw. Simvastatin) zeigte zwar im Bereich des Gesamtcholesterins lediglich eine Reduktion um 2,4% im Vergleich zur Monotherapie, konnte aber im Bereich des LDL-Cholesterins, um 28,2% reduziert, und der HDL, um 8% gesteigert, deutlich überzeugen. Im Triglyzeridbereich konnten wie auch in der vorliegenden Studie keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen festgestellt werden¹¹⁸. Zu bemerken bleibt, dass in der hier durchgeführten Studie aus einem Kollektiv von 85 Patienten lediglich neun ein passendes Profil für die Fenofibrat/Cerivastatin-Therapie aufweisen konnten, nur fünf diese Studie beendeten und vier der fünf Probanden von der Therapie profitierten. Die Gründe für die geringe Anzahl der für diese Art der Therapie in Frage kommenden Patienten ergeben sich wie folgt. Zum einen galten für die vorliegende Studie äußerst strenge Ein- und Ausschlusskriterien um das Risiko etwaiger Nebenwirkungen schon im Vorwege zu mindern. Zum anderen wäre gerade für die Gruppe der sekundärpräventiv zu behandelnden Patienten eine Kombinationstherapie von Vorteil. Da aber der Gesundheitszustand dieser Patienten oft eine medikamentöse Therapie erfordert, die in vielen Fällen mit Fenofibrat oder Cerivastatin Wechselwirkungen oder eine Addition von Nebenwirkungen erzeugen, konnte diesen Patienten eine Kombinationstherapie nicht empfohlen werden. Eine große Anzahl von Probanden, die 29% des Rekrutierungskollektivs ausmachte, konnte mit eingehaltener Diät oder einer Monotherapie bereits ausreichend behandelt werden, so dass eine Kombinationstherapie nicht mehr von Nöten war.

Interessant erscheint die Frage, welche Charakteristika ein Patient besitzen muss, um von dieser Therapie zu profitieren. Für diese Studie wurden Probanden gesucht, die an einer gemischten Hyperlipoproteinämie erkrankt waren. Es handelte sich um Patienten, bei denen sich die medikamentöse Einstellung als schwierig gestaltete, da sie sowohl erhöhte Gesamtcholesterin-, bzw. erhöhte LDL-Parameter, als auch eine Hypertriglyzeridämie aufwiesen. Außerdem sind bei diesen Patienten häufig erniedrigte HDL-Werte festgestellt

¹¹⁴ Shek et Ferrill 2001

¹¹⁵ Ellen et McPherson 1998

¹¹⁶ East et al. 1988

¹¹⁷ Illingworth et Bacon 1989

¹¹⁸ Ellen et McPherson 1998

worden. Die Ursachen für diese Erkrankung sind vielschichtig und noch nicht geklärt. Fest steht, dass es zu einer Überproduktion von VLDL¹¹⁹ bei verminderter Aufnahme von LDL¹²⁰ kommt. Diese Patienten zeigten bei alleiniger Fibrattherapie zwar eine Verbesserung der Triglyzerid- und HDL-Werte, im LDL-Bereich zeigte sich jedoch keine senkende Wirkung, im Gegenteil, die LDL-Parameter stiegen häufig zunächst an. Fibrate stimulieren die Lipoproteinlipase, so dass die triglyzeridreichen VLDL vermehrt zu LDL umgewandelt werden, welches den triglyzeridsenkenden und zunächst LDL steigernden Effekt erklärt. Eine Fibrattherapie ist für Patienten geeignet, die nach einer Diätphase hohe Triglyzeride bei erniedrigten HDL- und mäßig erhöhten Gesamtcholesterinwerten aufweisen. Fibrate wirken sich positiv auf deutlich vorhandene IDL-Anhäufungen im Dichtegradienten aus.

Patienten, die ausschließlich mit Fibraten behandelt werden, leiden häufig an einer verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase, z.B. durch Apo CII-III-Strukturanomalien, oder an Apo E- Abnormitäten. Eine verminderte Lpl-Aktivität hat einen verminderten Abbau von VLDL zur Folge. Apo E wird mit den triglyzeridreichen Chylomikronen und VLDL assoziiert¹²¹, es dient als Ligand für Rezeptoren, so dass Abnormitäten eine verminderte Aufnahme bedeuten können.

Bei alleiniger Statintherapie zeigen Patienten mit gemischter Hyperlipoproteinämie zwar ein effektiv gesenktes Gesamt- und LDL-Cholesterin, die Triglyzeride aber lassen sich durch Statine nicht ausreichend senken. Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase, welches das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese ist. Durch den daraus folgenden intrazellulären Cholesterinmangel werden LDL-Rezeptoren verstärkt exprimiert, welches eine verstärkte Aufnahme von LDL zur Folge hat. Eine alleinige Statintherapie ist also nur ratsam für Patienten mit einer reinen Hypercholesterinämie. Diese kann ihre Ursachen in einem LDL-Rezeptordefekt, einer Apo E- oder auch einer Apo B-100-Abnormität haben.

Oft erweist sich die Diagnose gemischte Hyperlipoproteinämie aber als Hypertriglyzeridämie mit sekundärer Hypercholesterinämie oder als Hypercholesterinämie mit sekundärer Hypertriglyzeridämie. Beide Formen können sehr gut mit einer Monotherapie plus Diät behandelt werden.

Die genetischen Defekte, die für eine familiär bedingte gemischte Hyperlipoproteinämie verantwortlich sind, sind unbekannt¹²². Beziehungen zu Defekten des Apo B-, Apo E- und

¹¹⁹ Chait et al. 1980

¹²⁰ Janus et al. 1980

¹²¹ Smith et al. 1990

¹²² Schonfeld et al. 1998

LDL-Rezeptor-Gens wurden aber ausgeschlossen¹²³. Einige Autoren gehen von mehreren gleichzeitig veränderten Genen aus, wie die des Apo A-I, Apo C-III und Apo A-IV, die den Phänotyp der gemischten Hyperlipoproteinämie zeigen¹²⁴, andere sehen den Defekt auf einem einzigen Hauptgen¹²⁵.

Es bleibt zusammenzufassen, dass eine Kombinationstherapie nur dann sinnvoll ist, wenn aufgrund der beschriebenen Wirkungsweisen die Patienten die Defekte aufweisen, an denen die Medikamente an den entscheidenden Orten greifen können.

Aufgrund der Rekrutierungsdaten ist davon auszugehen, dass die Mehrzahl der Patienten keine Kombination der erforderlichen Defekte aufweist und somit mit einer Monotherapie ausreichend versorgt ist. Diese Zahlen lassen die Notwendigkeit dieser Therapieform innerhalb der Lipidstoffwechselerkrankungen als fraglich erscheinen. Das Verhältnis Nutzen des positiven Effekts und Risiko der Nebenwirkungen bei der Therapieform der Kombinationsmedikation spielt eine große Rolle. Daraus folgend ist zu entscheiden, ob diese Art der Therapie für eine gängige Therapieform geeignet ist.

4.2 Sicherheit

Die Sicherheit der vorliegenden Studie wurde sowohl durch regelmäßige klinische Untersuchungen als auch durch regelmäßige Entnahme von Laborparametern gewährleistet. Die klinischen Untersuchungen beinhalteten sorgfältige körperliche Untersuchungen mit ausführlicher Befragung nach Nebenwirkungen, Lebensstil und Veränderungen des Wohlbefindens während der Gesamtzeit der Studie.

Die regelmäßigen Blutentnahmen gaben Aufschluss bezüglich folgender Sicherheitsparameter: Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), Enzyme (CK gesamt, GOT, GPT, GGT), Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und TSH.

Im Verlauf konnte ein Anstieg der Leberenzyme, der CK und des Kreatinins beobachtet werden. Jedoch befand sich lediglich ein Patient soweit außerhalb der Norm, dass er wegen erhöhter Leberwerte die Studie abbrechen musste (**siehe 3.3**). Eine Kontrolluntersuchung ergab einen vollständigen Rückgang der Parameter nach Absetzen der Medikation. Andere Nebenwirkungen bestanden in einer Photosensibilität, Gelenk- und Muskelschmerzen

¹²³ Schonfeld 12,13

¹²⁴ Schonfeld 14,15

¹²⁵ Goldstein et al 1973

(ohne pathologische CK-Erhöhung), Kopfschmerzen und Unwohlsein. Von neun eingeschlossenen Probanden beendeten lediglich fünf die Studie.

Hersteller von Statinen empfehlen, dass eine Fibrat/Statin-Kombinationstherapie vermieden werden sollte, es sei denn der Nutzen dieser Therapieform ist größer als das Risiko der Nebenwirkungen^{126,127}. Die Gefahren dieser Nebenwirkungen liegen insbesondere in einer schweren Myopathie bis hin zur Rhabdomyolyse¹²⁸.

Die Kombination von Cerivastatin mit Fibraten gilt seit dem 15. Dezember 1999 als Kontraindikation^{129,130}. Shek und Ferrill bereiteten im Jahre 2001 Daten über Kombinationstudien auf, um Empfehlungen für die Therapie von Patienten mit gemischter Hyperlipoproteinämie auszusprechen. Sie untersuchten 36 Studien, die eine Kombinationstherapie von Fibraten und Statinen zum Inhalt hatten. Die Kombinationstherapie erhöhe danach das Risiko einer Myopathie, definiert als Myalgie mit CK-Erhöhung (größer als 10mal der oberen Norm), um 0,12%, wogegen eine Statinmonotherapie eine höhere Inzidenz aufweise¹³¹. Pierce et al. dagegen schätzen, dass ein Myopathierisiko mit Lovastatinmonotherapie von 0,5% besteht, eine Kombination mit Gemfibrozil erhöhe das Risiko aber auf 5%¹³². Shepherd schätzt das Risiko lediglich auf ca. 1% für diese Kombination ein¹³³. In den meisten dieser Studien, die von 1988 bis 2000 veröffentlicht wurden, bestand die Kombination aus dem Fibrat Gemfibrozil und einem Statin. Nur in zwei Fällen wurde Fenofibrat benutzt. Das Risiko an einer Myopathie während einer Kombinationsstudie zu erkranken erscheint sehr gering. Da in den kontrollierten Studien strenge Ausschluss- und Einschlusskriterien herrschen, wird die Inzidenz von Nebenwirkungen in einer unkontrollierten Umgebung sicherlich unterschätzt. Shek und Ferrill berichten von 29 veröffentlichten Fällen einer Rhabdomyolyse in unkontrollierter Umgebung, die mit der Therapie von Gemfibrozil plus einem Statin in Verbindung gebracht wurden. Bis August 2000 wurden lediglich drei Fälle von Rhabdomyolyse bei Therapie mit Gemfibrozil und Cerivastatin in einer kontrollierten Umgebung beschrieben^{134,135,136}. Es wurden aber 51 Fälle von Myalgie mit erhöhten CK-Werten der Food and Drug Administration (FDA) gemeldet.

¹²⁶ Produktinformation. Lipitor (atorvastatin). 1999

¹²⁷ Produktinformation Mevacor (lovastatin) 1999

¹²⁸ Shek und Ferrill, 2001

¹²⁹ Produktinformation Baycol (cerivastatin). 1999

¹³⁰ Goodstein RK., 1999

¹³¹ Shek und Ferrill, 2001

¹³² Pierce et al. 1990

¹³³ Shepherd 1995

¹³⁴ Pogson et al. 1999

¹³⁵ Bermingham et al. 2000

Die Frage um die Sicherheit einer Fibrat/Statin-Kombinationstherapie gipfelte in den schweren Nebenwirkungen, die im August 2001 in den Vereinigten Staaten von Amerika auftraten und zu einer Rücknahme von Cerivastatin aus dem Arzneimittelmarkt führte. Diese schwersten Nebenwirkungen, die u.a. 50 Todesfälle weltweit beinhalteten, traten in unkontrollierter Umgebung auf. Lipidsenker wurden in einer breiten Masse verschrieben und oft erfolgten darauf die empfohlenen adäquaten Kontrollen der Sicherheitsparameter nicht. Desweiteren wurden Kontraindikationen, wie eine gemeinsame Einnahme von Cerivastatin und einem Fibrat, nicht beachtet. Studien wurden fehlinterpretiert. Dieser unkritische Umgang mit Lipidsenkern führte sogar zu einem Antrag in den USA Statine rezeptfrei abzugeben. Dieses wurde aber von der FDA gestoppt¹³⁷. Trotzdem konnte die Ablehnung des Antrages die bekannten schweren Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Cerivastatin bzw. Cerivastatin in Kombination mit Gemfibrozil nicht verhindern. Die Nebenwirkung, die es in diesem Zusammenhang zu untersuchen gilt, ist die CK-Erhöhung, die von einer Myopathie bis zu einer Rhabdomyolyse und bis zum Tod führen kann. Diese Nebenwirkungen sind in einem gewissen Ausmaß für alle gängigen Statine bekannt.

Interessant ist die Frage, welches der Pathomechanismus einer Fibrat/Statin-Kombination im Bezug auf die Muskelzerstörung ist, und inwiefern sich das Statin Cerivastatin von den anderen Statinen unterscheidet. Die Pathogenese der Fibrat/Statin-induzierten Myopathie ist unklar. Es gibt mehrere Erklärungsansätze. Das Fehlen von Entzündungszellen und eines Exudates lässt den Schluss zu, dass die Medikation einen direkten toxischen Effekt auf das Muskelgewebe hat¹³⁸. Es wird angenommen, dass es bei einer Myopathie eher um eine Addition von Nebeneffekten als um eine Interaktion der beiden Wirkstoffe handelt.¹³⁹ Ein anderer Ansatz besteht in dem Effekt der Inhibition der HMG-CoA-Reduktase, die eine Verminderung des Coenzym Q zur Folge hat. Das Coenzym Q ist bei dem Transport von Elektronen in die Mitochondrien beteiligt¹⁴⁰. Unter einer Fibrattherapie, sei es eine Mono- oder Kombinationstherapie, sind kleine aber signifikante Erhöhungen des Kreatinin festzustellen. Dieses konnte in der vorliegenden Studie beobachtet und auch von anderen Studien berichtet werden¹⁴¹. Cerivastatin unterschied sich von den anderen Statinen. Es war erst seit 1997 auf dem Markt erhältlich, und somit das „jüngste“ Statin. Es wurde in sehr viel geringerer Dosierung hergestellt, da es eine um ein vielfaches größere

¹³⁶ Morales et al. 1999

¹³⁷ Schaefer 2001

¹³⁸ Chucralla et al., 1992

¹³⁹ Guyton et al., 1999

¹⁴⁰ Shepherd 1995

¹⁴¹ Ellen et McPherson 1998

enzymhemmende Kraft besaß. Bekannt war, dass die Anzahl der Nebenwirkungen dosisabhängig anstieg. Cerivastatin unterschied sich im pharmakologischen Verteilungsverhalten von den anderen Statinen. Während diese sich hauptsächlich in der Leber befanden, wo sie im Endeffekt auch wirksam sein sollen, verteilte sich Cerivastatin zusätzlich noch im gesamten Körper¹⁴². Es muss also geklärt werden, ob es noch weitere pharmakologische Unterschiede gibt, die zu den schweren Nebenwirkungen von Cerivastatin geführt haben, oder ob von allen Statinen eine potentielle Gefahr ausgeht.

Abschließend bleibt zu sagen, dass eine niedrig dosierte Fibrat/Statin-Therapie eine Verbesserung der Plasmalipide bei Patienten mit einer gemischten Hyperlipidämie erreicht. Obwohl in dieser Studie keine signifikant schweren Nebenwirkungen aufgetreten sind, muss man beachten, dass erstens die Studie nur über einen relativ geringen Zeitraum gelaufen ist und zweitens nur fünf der neun eingeschlossenen Patienten die Studie beendeten. Von den vier Probanden, die die Studie nicht beendeten, klagten zwei über Beschwerden, die in einen direkten Zusammenhang mit der Medikation gebracht werden konnten. Bei einer Gesamtanzahl von neun Patienten ist dieser Anteil sehr hoch.

Die Frage über eine Etablierung einer Kombinationstherapie zur gängigen Therapie lässt sich leicht beantworten. Eine Fibrat/Statin-Kombinationstherapie ist nicht für eine unkontrollierte Umgebung geeignet, da so die Sicherheit der Therapie nicht gewährleistet werden kann. Die in dieser Studie vorliegenden Rekrutierungszahlen geben wider, dass es nur eine kleine Gruppe von Patienten gibt, die von dieser Therapieform profitieren können. Für diese Patienten sollte dieses Therapieschema reserviert werden. Es handelt sich hierbei um Patienten, die ein sehr hohes Risiko einer koronaren Herzkrankheit haben, aber sonst über einen guten gesundheitlichen Allgemeinzustand verfügen. Für diese Patienten sollte eine kontrollierte Umgebung geschaffen werden. Sowohl regelmäßige Blutentnahmen als auch intensive Aufklärung über Zeichen einer Myopathie müssen gewährleistet werden.

¹⁴² Schwabe 2001

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der hier vorliegenden placebokontrollierten Doppelblindstudie sollten die beiden Lipidsenker Fenofibrat und Cerivastatin in Kombination auf ihre Effektivität und Sicherheit geprüft werden. Zusätzlich sollte diskutiert werden, wer von dieser Kombinationstherapie profitiert und ob diese Form der Therapie dazu geeignet ist, sie einer großen Anzahl von Patienten zugänglich zu machen. Patienten mit einer gemischten Hyperlipoproteinämie, d.h. erhöhte Cholesterin- bzw. LDL-Parametern bei gleichzeitig erhöhten Triglyzeriden, sind für diese Therapieform gesucht worden. Nach einem langen Rekrutierungsprozess, der in der Lipidambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf stattfand, konnten lediglich neun von 85 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Da beide Medikamente für ihre Nebenwirkungen wie Myopathien, erhöhte Leberwerte und Kreatininanstiege bekannt und normalerweise kontraindiziert sind, wurde auf besonders strenge Ein- und Ausschlusskriterien geachtet, um bereits im Vorwege etwaige Komplikationen zu vermeiden. Aus diesem Grunde wurden 46% des Patientengutes nicht berücksichtigt. Andererseits konnte beobachtet werden, dass 29% des Rekrutierungskollektivs mit einer Ernährungsumstellung bzw. einer Fenofibratmonotherapie bereits ausreichend versorgt wurden. Diese Anzahl lässt die Frage zu, ob eine Kombinationstherapie für eine breite Masse der Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung überhaupt von Nöten ist. Aufgrund der Schaffung einer vollkommen kontrollierten Umgebung sind die Ergebnisse bezüglich der Sicherheit kritisch zu betrachten. Von den neun eingeschlossenen Patienten beendeten fünf die Studie. Vier von diesen profitierten von der Kombinationstherapie, welches sich in den Lipidparametern und den Dichtegradienten zeigte. Sie wurden mit der Kombinationsmedikation belassen. Von den vier Patienten, die die Studie nicht beendeten, zeigten zwei Patienten typische Nebenwirkungen, die auf die Medikation zurückzuführen waren. Nach Absetzen selbiger verschwanden diese Nebenwirkungen.

Man kann zusammenfassen, dass eine Kombinationstherapie effektiv bei Patienten mit einer gemischten Hyperlipidämie ist, das Risiko von Nebenwirkungen aber nicht zu unterschätzen ist. Diese Art der Therapie eignet sich nicht für eine gängige Therapieform, sondern sollte für besondere Patienten reserviert werden. Diese Patienten sind charakterisiert durch ein hohes Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken- oder schon erkrankt sind, aber trotzdem über einen guten sonstigen Gesundheitszustand verfügen.. Für alle Patienten, die mit einer Kombinationstherapie versorgt werden gilt, dass

regelmäßige Kontrollen der Sicherheitsparameter durchgeführt werden müssen. Außerdem muss ihnen genau erklärt werden, welches die ersten Zeichen von typischen Nebenwirkungen sind. Eine gute Compliance sollte bei all diesen Patienten eine wichtige Voraussetzung sein.

Nach dieser Studie, im August 2001, wurde das Statin Cerivastatin vom Markt genommen. Es kam zu schwersten Nebenwirkungen weltweit, die mit einer Einnahme von Cerivastatin in hohen Dosen (0,8 mg) und in Kombination mit dem Fibrat Gemfibrozil in Verbindung gebracht wurden. Zu diesen Nebenwirkungen gehörten Rhabdomyolysen, die weltweit in 50 Fällen sogar zum Tode geführt haben sollen. Zu klären bleibt, in welchen pharmakologischen Eigenschaften sich Cerivastatin von anderen Statinen unterscheidet, und ob von erhöhten potenziellen Gefahren aller Statine ausgegangen werden muss.

LITERATURVERZEICHNIS

Albrink MJ, Man EB. (1959) Serum triglycerides in coronary artery disease. Arch Intern Med 103:4-8

American Diabetes Association (1993) Detection and management of lipid disorders in diabetes. Diab care 16:828-834

Assmann G, Schulte H. (1986) Procarn Studie 1986. Panscienta Verlag, Hedingen-Zürich

Assmann G, Schulte H. (1992) Relations of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary heart disease (the PROCAM experience). Am J Cardiol 70:733-737

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. (1996) Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol. 77:1179-1184

Assmann G, Cullen P, Heinrich J, Schulte H. (1996) Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM). Prospective Cardiovascular Munster Study. Isr J Med Sci. 32:364-370

Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M. (1999) Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 19:1819-1824

Austin MA. (1991) Plasma Triglycerides and coronary heart disease. Arterioscler Thromb 11:2-14

Auwerx J, Levoy P, Schoonjans K. (1992) Lipoprotein lipase: recent contributions from molecular biology. Crit Rev Clin Lab Sci. 29:243-268.

Babirak SP, Iverius PH, Fujimoto WY, Brunzell JD. (1989) Detection and characterization of the heterozygote state of lipoprotein lipase deficiency. Arteriosclerosis 9:326-334

- Basu SK, Ho YK, Brown MS, Bilheimer DW, Anderson RG, Goldstein JL. (1982) Biochemical and genetic studies of the apoprotein E secreted by mouse macrophages and human monocytes. *J Biol Chem* 257:9788-9795.
- Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK. (1989) The LDL receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature* 314:162-164
- Beisiegel U, Niendorf A, Wolf K, Reblin T, Rath M. (1990) Lipoprotein (a) in the arterial wall. *Eur Heart J. suppl E*: 174-83
- Beisiegel U, Weber W, Bengtsson-Olivecrona G. (1991) Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8342-8346
- Beisiegel U. (1992) Apolipoproteins as ligands for lipoprotein-receptors. In: Rosseneu M (Hrsg) Boca Raton, USA, CRC Press (Structure and function of lipoproteins, S 269-294)
- Berg K, Leren T. (1989) Unchanged serum lipoprotein (a) concentrations with lovastatin. *Lancet* 2:812
- Birmingham RP, Whitsitt TB, Smart ML, Nowak DP, Scalley RD. (2000) Rhabdomyolysis in a patient receiving the combination of cerivastatin and gemfibrozil. *Am J Health Syst. Pharm* 57:461-4
- Boyles JK, Pitas RE, Wilson E, Mahley RW, Taylor JM. (1985) Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *J Clin Invest* 76(4):1501-13.
- Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow A, Proabst M. (1978) Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *N Engl J Med* 298:1265-1268
- Brewer HB Jr., Santamarina-Fojo S, Hoeg JM. (1991) Genetic defects in the human plasma apolipoproteins. *Atherosclerosis Reviews* 23:51-61

Brown MS, Goldstein JL. (1995) Hyperlipoproteinämien und andere Störungen des Fettstoffwechsels. In: Harrisons Innere Medizin 2, 13. Auflage Deutsche Ausgabe McGraw-Hill:2407

Chait A, Albers JJ, Brunzell JD. (1980) Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Invest* 110:17-22

Chen WJ, Goldstein JL, Brown MS (1990) NPXY, a sequence often found in cytoplasmic tails, is required for coated pit-mediated internalisation of the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 265:31116-31123

Chucralla A, De Girolami U, Freeman R, Federman M. (1992) Lovastatin/Gemfibrozil myopathy: a clinical, histochemical and ultrastructural study. *Eur Neurol* 32:293-296

Dahlen G, Ericson C, Berg K. (1978) In vitro studies of the interaction of isolated Lp(a) lipoprotein and other serum lipoproteins with glycosaminoglycans. *Clin Genet* 14:36-42

Davignon J, Gregg RE, Sing CF. (1988) Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 8:1-21

East C., Bilheimer DW, Grundy SM. (1988) Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 109:25-32

Davis CG, Goldstein JL, Suedhof TC, Anderson RG, Russel DW, Brown MS. (1987) Aciddependent ligand dissociation and recycling of LDL receptor mediated by growth factor homology region. *Nature* 326:760-765

Dugi KA, Dichek HL, Zalley GD, Brewer HB Jr, Santamarina-Fojo S. (1992) Human lipoprotein lipase: the loop covering the catalytic site is essential for interaction with lipid substrates. *J Biol Chem.* 267:25086-91.

Eisenberg S, Sehayek E, Olivecrona T, Vlodavsky I. (1992) Lipoprotein lipase enhances binding of lipoproteins to heparan sulfate on cell surfaces and extracellular matrix. *J Clin Invest* 90:2013-2021

Ellen R, McPherson R. (1998) Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 81:60B-65B

Emmerich J, Beg OU, Peterson J, Previato L, Brunzell JD, Brewer HB Jr., Santamarina-Fojo S. (1992) Human Lipoprotein Lipase. Analysis of the Catalytic Triad by Site-Directed Mutagenesis of Ser-132, Asp-156 and His-241. *J Biol Chem* 267:4161-4165

Foster DW. (1995) Diabetes mellitus. In: *Harrisons Innere Medizin* 2, 13. Auflage, Deutsche Ausgabe, McGraw-Hill:2335-2336

Fournier Pharma GmbH. (o.J) Handout für Studienärzte für die klinische Studie CCER9903/Face up, Sulzbach

Fournier Pharma GmbH. (o.J) Patienteninformation für die klinische Studie CCER9903/Face up 2, Sulzbach

Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. (1967) Fat transport in Lipoprotein: An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Eng J Med* 276:34-42

Frick MH, Elo O, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Mäenpää H, Mälkönen M, Mänttari M, Norola S, Pasternak A, Pikarainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikkilä EA. (1987) Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317:1237-1245

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. (1972) Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502

Gibbons JW. (1990) Assembly and secretion of very-low-density lipoprotein. *Biochem J* 268:1-13

Glatz JF, Katan MB. (1993) Dietary saturated fatty acids increase cholesterol synthesis and fecal steroid excretion in healthy men and women. *Eur J Clin Invest.* 23:648-655.

Goldberg IJ, Kandel JJ, Blum CB, Ginsberg HN. (1986) Association of plasma lipoproteins with postheparin lipase activities. *J Clin Invest* 78:1523-1528

Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Biermann EL, Motulsky AG. (1973) Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combines hyperlipidemia. *J Clin Invest* 52:1544-1568

Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, Russel DW, Schneider WJ. (1985) Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Ann Rev Cell Biol* 1:1-39

Goodstein RK. (1999) Dear Health Care Profession Letter RE:Gemfibrozil contraindication with Baycol. Bayer Corporation

Griffin BA, Packard CJ. (1994) Metabolism of VLDL and LDL-subclasses. *Curr Opin Lipidol* 5:200-206

Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr. (1985) Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 57:293-301

Guyton JR, Dujovne CA, Illingworth DR. (1999) Dual hepatic metabolism of cerivastatin-clarifications (letter). *Am J Cardiol* 84:497

Hamosh M, Klaeveman HL, Wolf RO, Scow RO. (1975) Pharyngeal lipase and digestion of dietary triglyceride in man. *J Clin Invest* 55:908-13.

Hanefeld M. (1999) Spezielle Eigenschaften der einzelnen Statine. In: Hanefeld M(Hrsg), Bremen UNI-MED Verlag (Statine: Neue Perspektiven der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen und Prävention der Arteriosklerose S 81, 82, 110).

- Havel RJ. (1994) Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin in Lipidol* 5:102-109
- Herbert PN, Gotto Jr. AM, Fredrickson DS. (1978) Familial lipoprotein deficiency (abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia and tangier disease). *Metab basis of inher diseases* 544-588
- Herz J, Hamann U, Rogne S, Myklebost O, Gausepohl H, Stanley KK. (1988) Surface location and high affinity for calcium of a 500-kd liver membrane protein closely related to the LDL-receptor suggest a physiological role as lipoprotein receptor. *EMBO J.* 7:4119-4127.
- Herz J, Kowal RC, Goldstein JL, Brown MS. (1990) Proteolytic processing of the 600 kd low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) occurs in a trans-Golgi compartment. *EMBO J.* 9:1769-76..
- Hide WA, Chan L, Li WH. (1992) Structure and evolution of the lipase superfamily. *J Lipid Res.* 33:167-178
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. (1992) Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 1:445-466.
- Hoeg JM, Demosky Jr. SJ, Edge SB, Gregg RE, Osborne Jr. JC, Brewer HB Jr. (1985) Characterization of a human hepatic receptor for high-density lipoproteins. *Arteriosclerosis* 5:228-237
- Hofmann SL, Eaton DL, Brown MS, McConathy WJ, Goldstein JL, Hammer RE. (1990) Overexpression of human low density lipoprotein receptors leads to accelerated catabolism of Lp(a) lipoprotein in transgenic mice. *J Clin Invest* 85:1542-1547
- Illingworth DF, Bacon S. (1989) Influence of lovastatin plus gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 79:590-596

Innerarity TL, Friedlander EJ, Rall Jr. SC, Weisgraber KH, Mahley RW. (1983) The receptor binding domain of human apolipoprotein E. Binding of apolipoprotein E fragments. *J Biol Chem* 258:12341-12347

Jamil H, Dickson JK Jr., Chu CH, Lago MW, Rinehart JK, Biller SA, Gregg RE, Wetterau JR. (1995) Microsomal triglyceride transfer protein. Specificity of lipid binding and transport. *J Biol Chem.* 270(12):6549-54.

Janus ED, Nicoll AM, Turner PR, Magill P, Lewis B. (1980) Kinetic basis of the primary hyperlipidemias: studies of apolipoprotein B turnover in genetically defined subjects. *Eur J Clin Invest* 10:161-172

Jensen TG, Moestrup SK, Sottrup-Jensen L, Petersen CM, Gliemann J. (1988) Receptors for alpha 2-macroglobulin- and pregnancy zone protein-proteinase complexes in the human placental syncytiotrophoblast. *Placenta* 9:463-477

Ji Z-S, Brecht WJ, Miranda RD, Hussain MM, Innerarity TL, Mahley RW. (1993) Role of heparan sulfate proteoglycans in the binding and uptake of apolipoprotein E-enriched remnant lipoproteins by cultured cells. *J Biol Chem* 268:10160-10167

Ji Z-S, Lauer SJ, Fazio S, Bensadoun A, Taylor JM, Mahley RW. (1994) Enhanced binding and uptake of remnant lipoproteins by hepatic lipase-secreting hepatoma cells in culture. *J Biol Chem.* 269:13429-13436.

Jong MC, Dahlmans VE, van Gorp PJ, van Dijk KW, Breuer ML, Hofker MH, Havekes LM. (1996) In the absence of the low density lipoprotein receptor, human apolipoprotein C1 overexpression in transgenic mice inhibits the hepatic uptake of very low density lipoproteins via a receptor-associated protein-sensitive pathway. *J Clin Invest.* 98:2259-2267.

Jong MC, Hofker MH, Havekes LM. (1999) Role of ApoCs on the lipoprotein metabolism functional differences between ApoC1, ApoC2 and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19:472-484

Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. (1971) Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 74:1-23

Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. (1994) Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 106:83-97

Keller C, Zöllner N. (1995) Hypercholesterinämien. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) Primäre Dyslipoproteinämien. Schattauer, Stuttgart New York (Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, S 145,146,149)

Kimmerle R. (1995) Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus. In: Berger M (Hrsg) München, Urban & Schwarzenberg (Diabetes mellitus, S 576)

Kowal RC, Herz J, Goldstein JL, Esser V, Brown MS. (1989) Low density lipoprotein receptor-related protein mediates uptake of cholesteryl esters derived from apolipoprotein E-enriched lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:5810-5814

Krone W, Müller Wieland D. (1999) In: Thiemes Innere Medizin:TIM. Stuttgart, New York, Thieme

Kunitake S, Mendel CM, Hennesy LK. (1992) Interconversion between apolipoprotein A-I containing lipoproteins of pre-beta and alpha electrophoretic mobilities. *J Lipid Res* 33:1807-1816

Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. (1989) A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 339:301-303

Morales CE, Bruzzi JF, Chilson TS, Hurley DL. (1999) HMG-CoA reductase inhibitors and fibric acid derivatives: a dangerous combination for the treatment of hyperlipidemia (abstract). *J Am Geriatr Soc* 47:S81

Nordestgaard BG, Nielsen LB. (1994) Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins.

Curr Opin in Lipidol 5:252-257

Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T Jr. (1982) The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement C3 (C3) locus on chromosome 19. Hum Genet 62:233-236

Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G. (1984) Lipoprotein lipase: the molecule and its interactions. Agents Actions Suppl. 16:55-67

Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G. (1991) Lipoprotein lipase: the molecule and its regulation. Atherosclerosis Reviews 23:77-83

Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G (1993) Lipoprotein lipase and hepatic lipase. Curr Opin in Lipidol 196

Paik YK, Chang DJ, Reardon CA, Davies GE, Mahley RW, Taylor JM. (1985) Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. Proc Natl Acad Sci USA 82:3445-3449

Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr., Patsch W. (1992) Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb. 12:1336-1345.

Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. (1990) Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. JAMA 264:71-5

Pieters MN, Schouten D, Van Berkel Theo JC. (1994) In vitro and in vivo evidence for the role of HDL in reverse cholesterol transport. Biochimica et Biophysica Acta 1225:125-134

Pogson GW, Kindred LH, Carper BG. (1999) Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin- gemfibrozil combination therapy. Am J Cardiol 83:1146

Product information. Baycol (cerivastatin). (1999) West Haven, CT: Bayer Corporation, Pharmaceutical Division

Product information. (1999) Lipitor (atorvastatin). New York: Parke-Davis, Division of Warner-Lambert Co. And Pfizer Inc.

Product information. Mevacor (lovastatin). (2000) Westpoint, PA:Merck & Co., Inc., March 1999.

Schaefer JR. Medikamentöse Therapie der Hyperlipidämie. Herz 26:507-12

Redgrave TG, Roberts DC, West CE. (1975) Separation of plasma lipoproteins by density-gradient ultracentrifugation. Anal Biochem 65(1-2):42-9

Rohlmann A, Gotthardt M, Hammer RE, Herz J. (1998) Inducible inactivation of hepatic LRP gene by cre-mediated recombination confirms role of LRP in clearance of chylomicron remnants. J Clin Invest 101:689-695.

Santamarina-Fojo S, Dugi KA. (1994) Structure and role of lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism. Curr Opin in Lipidol 5:117-125

Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. (1996) Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res. 37:907-925

Schwabe U. (2001) Das Lipobay Desaster. Videofilm. NDR Media, Hamburg

Shek A, Ferrill, MJ. (2001) Statin-Fibrate Combination Therapy. Ann Pharmacother 35:908-917

Shepherd J. (1995) Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidemia: an appraisal of their efficacy and safety. Eur Heart J 16:5-13

Siedel J, Hagele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. (1983) Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. Clin Chem. 29:1075-1080

Sniderman AD, Cianflone K. (1995). Hyper-Apo-B und familiäre kombinierte Hyperlipidämie. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) Primäre Dyslipoproteinämien. Schattauer, Stuttgart New York (Handbuch der Fettstoffwechselstörungen S 188,190,191)

Takahashi S, Kawarabayasi Y, Nakai T, Sakai J, Yamamoto T. (1992) Rabbit very low density lipoprotein receptor: a low density lipoprotein receptor-like protein with distinct ligand specificity. Proc Natl Acad Sci USA 89:9252-9256

Steinmetz A, Kaffarnik H. (1995) Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie) In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) Primäre Dyslipoproteinämien. Schattauer, Stuttgart New York (Handbuch der Fettstoffwechselstörungen S 168,168)

Tall AR. (1993) Plasma cholesteryl ester transfer protein. J Lipid Res. 34:1255-74.

Utermann G. (1975) Isolation and partial characterization of an arginine-rich apolipoprotein from human plasma very-low-density lipoproteins: apolipoprotein E. Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 356:1113-1121

Utermann G, Hees M, Steinmetz A. (1977) Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. Nature. 269:604-607

Utermann G, Vogelmann KH, Steinmetz A, Schoenbom W, Pruin N, Jaeschke M, Hees M, Canzler H. (1979) Polymorphism of apolipoprotein E. II. Genetics of hyperlipoproteinemia type III. Clin Genet. 15:37-62.

Von Eckardstein A, Funke H, Henke A, Altland K, Bennighoven A, Assmann G. (1989) Apolipoprotein A-I variants naturally occurring substitution of proline residues affect plasma concentration of apolipoprotein A-I. J Clin Invest 84:1722-1730

Wahlefeld AW. (1974) In: Bergmeyer HU (Hrsg) Weinheim, Bd.II Verlag Chemie (Methode der enzymatischen Analyse S 56-58)

Walton KW. (1972) In: Peeters H (Hrsg). Protides of the biological fluids, 19th colloquium 1971. Oxford Pergamon 225-226

Watanabe Y, Inaba T, Shimano H, Gotoda T, Yamamoto K, Mokuno H, Sato H, Yazaki Y, Yamada N. (1994) Induction of LDL receptor-related protein during the differentiation of monocytes-macrophages. Possible involvement in the atherosclerotic process. *Arterioscler Thromb* 14:1000-1006

Weisgraber KH, Rall SCJ. (1987) Human apolipoprotein B-100 heparin-binding sites. *J Biol Chem* 262:11097-11103

Wetterau JR, Combs KA, Spinner SN, Joiner BJ. (1990) Protein disulfide isomerase is a component of the microsomal triglyceride transfer protein complex. *J Biol Chem*. 265:9801-7.

Willnow TE, Moehring JM, Inocencio NM, Moehring TJ, Herz J. (1996) The low-density-lipoprotein receptor-related protein (LRP) is processed by furin in vivo and in vitro. *Biochem J*. 313:71-76..

Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. (1996) Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 16:1250-1255.

Wolf BB, Lopes MB, VandenBerg SR, Gonias SL. (1992) Characterization and immunohistochemical localization of alpha 2-macroglobulin receptor (low-density lipoprotein receptor-related protein) in human brain. *Am J Pathol* 141:37-42

Yla-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, Goldberg IJ, Steinberg D, Witztum J. (1991) Macrophages and smooth muscle cells express lipoprotein lipase in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 88:10143-7.

Zannis VI, McPherson J, Goldberger G, Karathanasis SK, Breslow JL. (1984) Synthesis, intracellular processing, and signal peptide of human apolipoprotein E. *J Biol Chem*. 259:5495-5499..

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

HLP	Hyperlipoproteinämie
Apo	Apolipoprotein
AS	Aminosäure
ASP	Asparaginsäure
ASP	Acylation stimulating protein
BMI	body mass index
BV2-BV4	Blutentnahme und Visite
Chylo	Chylomikronen
CK	Kreatinphosphokinase
CR	Chylomikronen remnants
CSE-Hemmer	Cholesterinsynthesehemmer
Diab mell	Diabetes mellitus
DNA	Desoxiribonukleinsäure
FDA	Food and Drug Association
FFA	free fat acid
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FKH	Familiär kombinierte Hyperlipidämie
GGT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	High density lipoprotein
HIS	Histidin
HMG-CoA-.Reduktase	Hydroxymethylglutaryl- CoenzymA-Reduktase
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
IDL	Intermediate density lipoprotein
KBr	Kaliumbromid
Krea	Kreatinin
LCAT	Lecithin-Cholesterin Acyltransferase
LDL	Low density lipoprotein
LDL-Rezeptor	Low density lipoprotein Rezeptor

Lp(a)	Lipoprotein a
LPL	Lipoproteinlipase
LRP	LDL receptor related protein
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NaCl	Natriumchlorid
NIDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
Pcb	Placebo
PPAR	Peroxisome proliferator activated receptor
PPRE	Peroxisome proliferator response element
SER	Serin
TG	Triglyzeride
TRL	Triglyzeridreiche Lipoproteine
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
V1-V4	Visite

A. Danksagung

Frau Prof. Dr. Dr. U. Beisiegel danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung dieser Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. Ch. Altenburg, die mich bei der Betreuung der Studienpatienten unterstützt und immer wieder motiviert hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Sabrina. Glos, die mich in die Studienbetreuung und Labortechniken eingearbeitet hat. Über die Hilfe von Frau Ch. Runge und Frau S. Plöhn – auch über 1000km hinweg--habe ich mich stets gefreut und möchte auch ihnen einen herzlichen Dank aussprechen.

Meinen besonderen Dank möchte ich aber Niels aussprechen, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Auch Sebastian soll ein großes Dankeschön bekommen, da er auch gern einmal nachts um 2 Uhr mit Hingabe und Geduld Dokumente ausdruckt.

B. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Ricarda Granes
Geburtsdatum: 15.07.1972
Geburtsort: Hamburg

Schulbildung:

08.'82 bis 06.'91 Gymnasium Billstedt, Hamburg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
08.'88 bis 07.'89 Lawrence North High School, USA
Abschluss: High School Diploma

Hochschulausbildung:

04.'92 bis 03'95 Studium Sportwissenschaft, Uni Hamburg
04.'95 bis 10'02 Studium Humanmedizin, Uni Hamburg
03.'97 Physikum
10.'97-09.98 Freie Universität Berlin
08.'01 2.Staatsexamen
10.'01-09.02 Praktisches Jahr, Wahlfach: Orthopädie
10.'02 3.Staatsexamen

Auslandsaufenthalte:

11.'99 bis 02.'00 Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australien
Famulatur in den Abteilungen Orthopädie und
Anästhesie
10.'01 bis 12.'01 Klinik Sonnenhof, Bern, Schweiz
praktisches Jahr, Chirurgie
01.'02 bis 04.'02 Hospital Max Teran Valls, Quepos, Costa Rica
praktisches Jahr, Chirurgie und Innere Medizin
04.'03 bis 03'04 Ärztin im Praktikum im Regionalsspital Prättigau,
Schweiz, chirurgische Abteilung
seit 04'04 Ärztin im Praktikum/Assistenzärztin im Kantonsspital
Liestal, Schweiz, orthopädische Abteilung

C. Anhang

Anhang I: Rekrutierungsübersicht

Name	Info
1. AM	Eingeschlossen
2. AS	Quantalan
3. AW	Statin
4. BEK	Ovulationshemmer
5. BG	Unter Diät gute Werte
6. BH	C2
7. BHA	Unter Diät gute Werte
8. BI	Unter Diät gute Werte
9. BIH	Leber-Pankreas-Wert zu hoch
10. BJ	Depressiv
11. BJÜ	Statin
12. BK	Transaminasen erhöht
13. BKA	HIV-positiv
14. DA	Eingeschlossen
15. DD	Marcumar
16. DDO	Marcumar
17. DH	Ablehnung der Studie
18. DK	Marcumar
19. DM	Ovulationshemmer
20. DS	Unter Diät gute Werte
21. ES	Ovulationshemmer
22. FJ	Ablehnung der Studie
23. HA	Unter Lipidil gute Werte
24. HF	Unter Diät gute Werte
25. HI	In Psychotherapie
26. HJ	Unter Diät gute Werte
27. HM	Unter Lipidil gute Werte
28. HN	Unter Diät gute Werte
29. HT	Nicht erreicht
30. IW	Unter Lipidil gute Werte
31. JA	Ablehnung der Studie
32. JS	Insulinpflichtig
33. KA	Ovulationshemmer
34. KG	Nedolan-P Abusus
35. KGE	Insulinpflichtig
36. KGÜ	Psychisch schwierig
37. KL	Statin
38. KN	Transaminasen hoch
39. KS	Unter Diät gute Werte
40. KW	Diabetes
41. LM	Statin
42. LS	Eingeschlossen
43. ME	Unter Lipidil gute Werte

Name	Info
44. MH	Unter Lipidil gute Werte
45. MJ	Eingeschlossen
46. MW	Ablehnung der Studie
47. ND	Nicht erreicht
48. NP	Unter Diät gute Werte
49. OB	Hormone
50. OH	Depression
51. OI	Psychisch zu schwierig
52. PC	Hormone
53. PE	Ovulationshemmer
54. PG	Ablehnung der Studie
55. PT	Unter Lipidil gute Werte
56. RA	Psychisch belastet
57. RH	Quantalan
58. RI	Ablehnung der Studie
59. RK	Ovulationshemmer
60. RS	Hormone
61. RSV	Ovulationshemmer
62. SD	Unter Diät gute Werte
63. SH	HI im Juni 1999
64. SHA	Diabetes
65. SJ	Ablehnung der Studie
66. SJÖ	Unter Diät gute Werte
67. SR	Eingeschlossen
68. SRI	Unter Diät gute Werte
69. SRO	Ablehnung der Studie
70. SS	Unter Diät gute Werte
71. ST	Unter Lipidil gute Werte
72. STH	Unter Lipidil gute Werte
73. SU	Unter Diät gute Werte
74. TB	Eingeschlossen
75. TD	Marcumar
76. TH	Nimmt schon an anderer Studie teil
77. TR	Kein Compliance
78. TT	Ablehnung der Studie
79. US	MCT-Fette, wenig LDL
80. WA	Keine Compliance
81. WB	Ovulationshemmer
82. WJ	Eingeschlossen
83. WM	Diabetes
84. WW	Eingeschlossen
85. ZU	eingeschlossen

Anhang II: Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

UNIVERSITÄT HAMBURG

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf-Martinstraße 52, 20246 Hamburg

UNIVERSITÄTS-KRANKENHAUS
EPPENDORF

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK
UND POLIKLINIK - Kernklinik und Poliklinik

Telefon: 040-4717-2969/3917

Untersuchung von Blutfetten und Vererbungsfaktoren bei Fettstoffwechselstörungen

Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Bei Ihnen wurde durch die vorbehandelnden Ärzte eine Fettstoffwechselstörung (erhöhte Cholesterinwerte, erhöhte Triglyzeridwerte oder beides) festgestellt. Erhöhte Fettwerte können zu einer frühzeitigen Verengung von Arterien führen oder auch zu einer Bauchspeicheldrüsenentzündung, letzteres besonders bei stark erhöhten Triglyzeridwerten.

Erhöhte oder erniedrigte Fettwerte im Blut entstehen in der Regel durch Vererbungsfaktoren (Gene für spezielle Rezeptoren, Eiweiße etc) und Umwelteinflüsse wie Ernährung und körperliche Aktivität. Für die Bewertung einer Fettstoffwechselstörung ist auch die Zusammensetzung der Blutfette von Bedeutung. Wir schlagen Ihnen, da die Ernährung eine wichtige Rolle spielt, zunächst eine Diätberatung vor. Nach der Ernährungsberatung werden die Blutfette und deren Zusammensetzung (Verhältnis von LDL zu HDL, Triglyzeride, Zuckergehalt, Oxidation) erneut gemessen und anschließend wird mit Ihnen die Therapie besprochen. Das kann eine Fortführung der Diät alleine oder eine zusätzliche medikamentöse Therapie bedeuten.

Eine Reihe von Vererbungsfaktoren (sogenannte Gene) und deren Eiweißkörper, die bei Fettstoffwechselstörungen eine Rolle spielen, sind bereits bekannt und können aus einer Blutprobe von 20 ml (2 Röhrchen Blut) bestimmt werden. Wenn Sie es wünschen, führen wir diese Untersuchung durch und teilen Ihnen und Ihrem Arzt dieses Ergebnis mit.

Neben diesen bekannten Vererbungsfaktoren versuchen wir, im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung weitere abweichende Vererbungsfaktoren für eine Fettstoffwechselstörung zu finden, ohne daß dieses unmittelbare Konsequenzen für Ihre Behandlung hätte. Es sollen die Gene für Lipasen (verantwortlich für den Abbau von Fetten), Apoproteine und Rezeptoren (verantwortlich für die Aufnahme von Fettkörpern) untersucht werden. Eine weitere Blutentnahme ist dazu nicht erforderlich. Die Daten werden in anonymisierter Form erhoben und gemäß datenschutzrechtlicher Bestimmungen dokumentiert. Daher kann Ihnen das Ergebnis dieser speziellen Untersuchungen nicht mitgeteilt werden.

Fragen des Patienten

Ich bin mit der Blutentnahme einverstanden.

Hamburg, den

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Arztes

Anhang III: Patienteninformation

PATIENTENINFORMATION

MULTIZENTRISCHE RANDOMISIERTE DOPPELBLINDE PLACEBO-KONTROLLIERTE STUDIE MIT PARALLELEN GRUPPEN ZUR UNTERSUCHUNG DER EFFEKTIVITÄT UND SICHERHEIT EINER NEUEN FENOFIBRAT FORMULIERUNG KOMBINIERT MIT CERIVASTATIN BEI DYSLIPÄMISCHEN PATIENTEN UNVOLLSTÄNDIG EINGESTELLT MIT FIBRATEN

Klinische Studie: C CER 9903/Face up 2

Zweck der Studie:

Es wurde festgestellt, daß Patienten mit erhöhten Lipidwerten ein erhöhtes Risiko haben, eine Erkrankung der Herzkranzgefäße zu entwickeln.

Fenofibrat und Cerivastatin sind Medikamente, die Blutfette senken (Cholesterin und Neutralfette, sog. Triglyzeride). Bei der Studie wird der Effekt der Kombination beider Präparate auf die Senkung Ihrer Cholesterin- und Triglyzerid-Werte untersucht.

Methode der Studie:

Insgesamt werden 200 Patienten an der Studie teilnehmen und Studienmedikation bekommen. Ihre Studienteilnahme wird etwa 13 Wochen dauern. Während der ersten Wochen werden Sie gebeten, die Einnahme bisher eingenommener lipidsenkender Medikamente einzustellen, damit diese in einigen Wochen aus dem Körper ausgeschwemmt werden. Dies dient zum einen Ihrer Sicherheit (eine unkontrollierte Anhäufung verschiedener Medikamente kann zu gesundheitlichen Problemen führen), zum anderen ist diese „Ausschwemphase“ die Grundvoraussetzung für die Bewertung des Therapieerfolges der neuen Kombinationstherapie mit Fenofibrat/Cerivastatin. Während der ersten Behandlungsperiode (4 Wochen) werden Sie täglich eine Tablette Fenofibrat (160 mg) in Kombination mit einer Tablette Cerivastatin (0,2 mg) oder Placebo einnehmen. Die Cerivastatin-Tablette soll mit dem Abendessen oder vor dem Zubettgehen eingenommen werden, die Fenofibrat-Tablette soll mit dem Frühstück eingenommen werden.

Bei Ihrem dritten Studienbesuch und entsprechend Ihrer Lipidwerte kann Ihnen zusätzlich eine weitere Tablette Cerivastatin (0,2 mg) täglich gegeben werden. Bitte denken Sie daran, die übrig gebliebene Studienmedikation sowie alle leeren Blister und Schachteln wieder ins Prüfzentrum mitzubringen.

Ablauf der Studie:

Um die Wirkung der Medikamente zu bestimmen, werden Sie den Studienarzt viermal aufsuchen: am Anfang der Studie (V1), nach der ersten Studienwoche (V2), nach der fünften Studienwoche (V3) und nach der dreizehnten Studienwoche (V4).

Auf der letzten Seite dieser Information befindet sich eine Grafik, die den Studienablauf übersichtlich zeigt. Hier können Sie auch alle Studientermine eintragen. Bei der Visite V2 werden Sie zufällig auf eine der beiden Behandlungsgruppen (Fenofibrat 160 mg plus Cerivastatin 0,2 mg oder Cerivastatin-Placebo) verteilt. Bei Visite V3 kann eine Dosisanpassung durchgeführt werden. In der Woche, die der zweiten, dritten und vierten Visite vorausgeht, wird eine Blutabnahme vorgenommen (4 Röhrchen mit je 10 ml) für die Analyse der Blutfette und der Sicherheitsparameter. Bei jeder Visite wird auch eine körperliche Untersuchung vorgenommen.

Risiken:

Fenofibrat:

Die häufigsten Nebenwirkungen, über die bei Fenofibrat berichtet wurden, sind Magenverstimmungen, Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, juckender Ausschlag, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen. Darüber hinaus berichteten einige Patienten über Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Potenzstörung, Haarverlust und Gewichtsverlust.

Nebenwirkungen sind bei weniger als 6 % der Patienten in Studien (Studiendauer kürzer als 12 Monate) aufgetreten. Sehr seltene Fälle von Muskelschädigung wurden berichtet. Alle diese Effekte verschwanden, wenn das Medikament abgesetzt wurde. Abnormale Leberwerte könnten gelegentlich auftreten. Erhöhungen der Leberwerte über das zweifache des oberen Normalwertes normalisieren sich ohne Absetzen der Studienmedikation.

Cerivastatin:

In placebo-kontrollierten klinischen Studien (wie die vorliegende eine ist) waren die häufigsten Nebenwirkungen für Cerivastatin Sinusitis, Kopfschmerzen, Schnupfen, verstärkter Husten, Schlaflosigkeit, grippale Beschwerden, Muskelschmerzen, Bauchschmerzen, Gelenkschmerzen und Rückenschmerzen. Wie das für die Medikamente der „Statin-Familie“ gilt, wurden abnormal erhöhte Leberwerte beobachtet. Die überwiegende Mehrzahl der erhöhten Leberwerte waren mild. Es wurden auch Erhöhungen der Muskel-Enzyme (Creatinin-Phosphokinase) beobachtet.

Wegen der potentiellen Gefahr für die Leber wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, den Genuß von Alkohol einzuschränken.

Nutzen für den Patienten:

Durch die Studienteilnahme werden Sie Ihre Cholesterin- und Triglyzerid-Werte normalisieren oder verbessern. Darüber hinaus werden im Rahmen der Cholesterin-Bestimmung neben HDL- und LDL-Cholesterin auch verschiedene LDL-Untereinheiten gemessen. Das Profil dieser Untereinheiten ist für die mögliche

Entwicklung der koronaren Herzkrankheit von besonderer Wichtigkeit und steht größeren Patientengruppen zur Zeit noch nicht zur Verfügung. Sie werden von speziell informierten Ärzten betreut. Während der Studiendauer sind alle Untersuchungen und die Studienmedikation kostenfrei.

Alternativen zur Teilnahme:

Wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, wird dies keinen Einfluß auf Ihre medizinische Versorgung oder auf das Verhältnis zu Ihrem Arzt haben.

Vertraulichkeit:

Alle Informationen Ihrer Teilnahme in der Studie werden vertraulich behandelt entsprechend gültiger Gesetze und/oder Regularien, Ihre Anonymität wird in keinem Fall aufgehoben. Dies gilt auch für die Fälle, in denen die Studienresultate in medizinischen Zeitschriften oder auf Kongressen veröffentlicht werden. Ihre studienrelevanten Daten und die Informationen, die während der Studien gesammelt wurden, können durch den Arzt, medizinisches Personal, das in die Studie involviert ist, durch lokale Gesundheitsbehörden, die Ethik-Kommission oder durch Beauftragte des Auftraggebers der Studie direkt eingesehen und überprüft werden. Die Regelungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Durch die Unterschrift unter das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme haben auch Sie oder Ihr gesetzlicher Vertreter das Recht auf Einsicht dieser Akten.

Freiwilligkeit der Teilnahme:

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist absolut freiwillig. Falls Sie sich irgendwann dazu entscheiden, die Studienteilnahme vorzeitig zu beenden, können Sie dies tun, ohne dabei negative Folgen für Ihre medizinische Versorgung oder das Verhältnis zu Ihrem Arzt fürchten zu müssen.

Möglicherweise wird Sie Ihr Arzt oder der Sponsor der Studie bitten, die Teilnahme an der Studie zu beenden. Die studienbezogenen Gründe für die vorzeitige Beendigung der Studie werden Ihnen mitgeteilt. Ihr Arzt wird Sie ebenfalls darüber informieren, falls neue Ergebnisse verfügbar werden, die für Ihre Entscheidung zur Studienteilnahme von Bedeutung sein können.

Für die Studienteilnahme ist es nötig, daß Sie bestätigen, keinerlei andere lipidsenkenden Medikamente außer der Studienmedikation einzunehmen. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt die Namen und Dosierungen aller Medikamente mit, die Sie während der Studienteilnahme einnehmen. Falls Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, bitten wir Sie um die Verwendung einer zuverlässigen nicht-hormonellen

Verhütungsmethode. Sollten Sie während der Studie schwanger werden, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt.

Versicherungsentschädigung:

Laboratoires Fournier hat eine Versicherung abgeschlossen, um seiner Verantwortung gegenüber allen beteiligten Parteien gerecht zu werden. Falls Sie glauben, einen Schaden erlitten zu haben, bestätigt Laboratoires Fournier, für eine Kompensation die Verantwortung zu übernehmen, entsprechend gültigen Regularien. Voraussetzung dafür ist, daß diese Schädigung Resultat der protokollgemäßen Anwendung der Studienpräparate ist.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, muß der Studienteilnehmer folgendes beachten:

- (1) Während der Dauer der klinischen Prüfung darf sich der Studienpatient einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit:

.....
(Name des für die klinische Prüfung verantwortlichen Arztes)

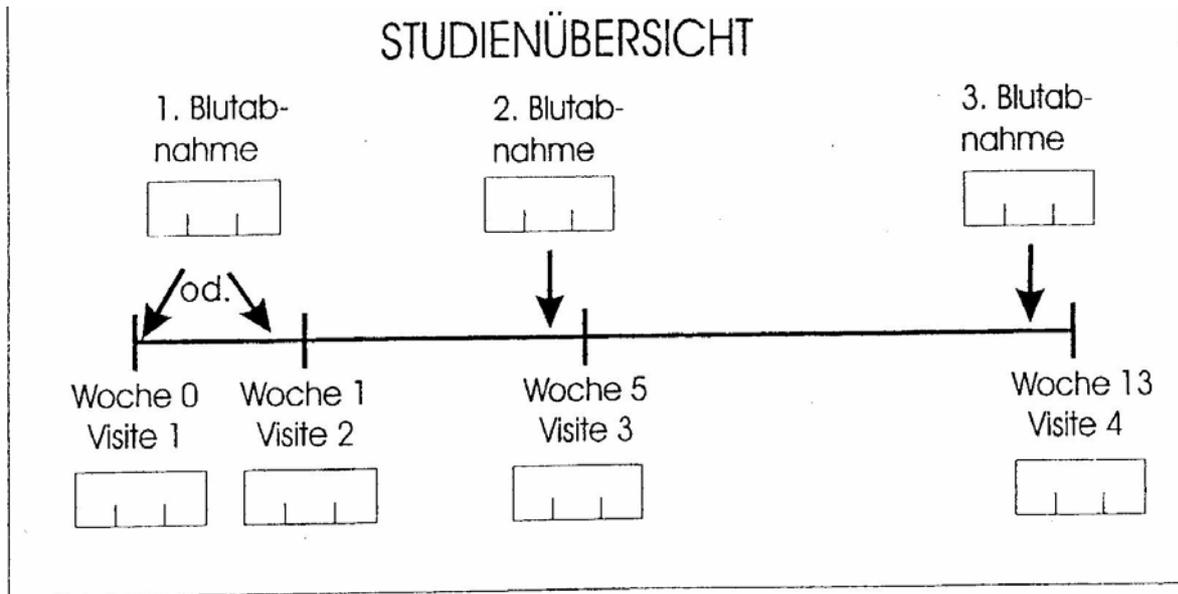
unterziehen. Dies gilt nicht in einem medizinischen Notfall; der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

- (2) Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein kann, muß der Studienpatient der AXA Colonia Versicherung (Düsseldorf, Rolandstr. 44, Tel. 0211 94503; Police-Nr.: 402 240 008 90) unverzüglich anzeigen.
- (3) Der Studienteilnehmer muß alle zweckmäßigen Maßnahmen treffen, die der Aufklärung der Ursache oder des Umfanges eines Schadens sowie dessen Minderung dienen.

Kontaktperson:

Sollten Sie weitere Informationen bezüglich der Studie, Ihren Rechten in der Studie oder für den Fall einer Schädigung, die auf die Prüfpräparate zurückzuführen ist, benötigen, zögern Sie bitte nicht, sich an die folgende Kontaktperson zu wenden:

.....
.....



Anhang IV: Votum der Ethik-Kommission



ETHIK-KOMMISSION der ÄRZTEKAMMER HAMBURG

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Geschäftsstelle: Frau H. Hinzmann
Humboldtstraße 56 · 22083 Hamburg
Tel.: 040 / 228 02-517 · Fax: 040 / 22 80 2-597

Herrn
Prof. Dr. med. F. U. Beil
Medizinische Klinik UKE
Pav. 33
Martinistrasse 52

20246 Hamburg

29. 02. 2000

Bearb.-Nr.: **M-56/2000 (bei Schriftwechsel bitte angeben)**

Betr.: Ihr Schreiben vom 18. 02. 2000

Sehr geehrter Herr Beil,

wir bestätigen den Eingang Ihres o.g. Schreibens und haben davon Kenntnis genommen, daß aufgrund eines Votums der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Albrecht-Ludwigs-Universität Freiburg in Hamburg die klinische Prüfung

Fenofibrate Associated to Cerivastatin in Uncontrolled Patients
(FACE UP 1) Protokoll C CER 9902

Fenofibrate Associated to Cerivastatin in Uncontrolled Patients
(FACE UP 2) Protokoll C CER 9903

durchgeführt wird.

Nach satzungsgemäßer Prüfung der übersandten Unterlagen schließen wir uns entsprechend der Vereinbarung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen dem vorbezeichneten Votum an.

Wir gehen davon aus, daß der an der Studie beteiligte Prüfleiter die nach dem Gesetz erforderliche wissenschaftliche Qualifikation zur Durchführung dieser Studie nachgewiesen hat (§ 40 (1) 4. AMG).

Zu Ihrer Information:

Nachbegutachtungen von Multicenterstudien finden bei der Ethik-Kommission der

-2-

Ärztammer Hamburg regelmäßig außerhalb der Sitzungen statt. Diese Prüfungen werden im Auftrag der Ethik-Kommission vorgenommen vom Vorsitzenden in Zusammenarbeit mit der Geschäftsstelle.

Bei der Nachbegutachtung der o.g. Studie wurden die in Ihrem Schreiben vom 18. 02. 2000 spezifizierten Anlagen berücksichtigt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr.med. K. Held
-Vorsitzender-

Anlage: Gebührenbescheid (mit der Bitte um Weiterleitung)

Anhang V: Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.



Hamburg, den 20.10.2004