

Zusammenfassung der Vorträge



Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen Ernährung und intestinal wirksame Medikamente

Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.

**Symposium am 20. Februar 2015
in Frankfurt a. M.**

Veranstalter

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (DGAF)
Arbeitskreis Omega-3 e.V.



Vorträge

Die Rolle des Intestinums für den Fettstoffwechsel

Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör, Kassel

Die Bedeutung gesättigter Fettsäuren

Prof. Dr. Stefan Lorkowski, Jena

Monoensäuren: Ersatz für gesättigte Fettsäuren und/oder Kohlenhydrate?

Prof. Dr. Ursel Wahrburg, Münster

Einfluss der Postprandialphase auf das atheroklerostische Geschehen

Prof. Dr. Sabine Westphal, Dessau

Pflanzensterole und -stanole – Stand der Forschung

Prof. Dr. Jogchum Plat, Maastricht

Aktueller Konsens zu Pflanzensterolen und -stanolen

Prof. Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Ballaststoffe und Cholesterinstoffwechsel

Prof. Dr. Gerhard Jahreis, Jena

Stoffwechseleffekte von Ubiquinol

Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör, Kassel

Coenzyme Q10/Ergebnisse der Q-SYMBIO-Studie

Prof. Dr. Svend Aage Mortensen, Kopenhagen

Omega-3-Fettsäuren/ernährungsphysiologische Grundlagen

Prof. Dr. Michael Hamm, Frankfurt/Hamburg

Omega-3-Fettsäuren/praktische Anwendungen

Prof. Dr. Clemens von Schacky, München

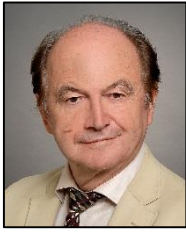
Einsatz von Colesevelam

Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör, Kassel

Einsatz von Ezetimib und erste Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie

Prof. Dr. Peter Grützmacher, Frankfurt





Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör
MEDIKUM Kassel
Kurfürstenstraße 10–12
34117 Kassel
E-Mail: prof.kloer@yahoo.de

Die Rolle des Intestinums für den Fettstoffwechsel

- **Der menschliche Darm kann große Mengen an tierischem Fett metabolisieren**
- **Entstehung der Atherosklerose als „postprandiale Krankheit“ ist beeinflussbar**
- **Möglichkeiten sind die Reduktion der intestinalen Fett- und Cholesterinaufnahme, die Hemmung der Cholesterinsynthese, die Steigerung des hepatischen Fettsäure-Abbaus sowie der Einsatz von MCT-Fetten in Kombination mit Omega-3-Fettsäuren**

Der menschliche Darm ist optimal dafür ausgelegt, große Mengen an tierischem Fett zu metabolisieren. Zurückzuführen ist dies auf die genetische Ausstattung zu Zeiten der Jäger und Sammler, in denen sich lange Hungerphasen mit einem plötzlichen Überschuss an schnell verderblicher tierischer Nahrung abwechselten („Raubtier-Ernährung“). Während die Genetik quasi unverändert blieb, führen die heutigen Lebensstiländerungen mit Bewegungsmangel und einer permanenten Verfügbarkeit von Nahrung häufig zu gesundheitlichen Problemen wie Adipositas und Atherosklerose. Diese Entwicklung wird vor allem in Industrienationen beobachtet, in denen steigender Wohlstand mit einer erhöhten Prävalenz dieser Erkrankungen einhergeht. Ein Beispiel ist auch China, wo die stetig steigende Fettaufnahme insbesondere in den Städten zu hohen Raten an Adipositas führt. Heute haben insgesamt etwa 1 Million Menschen einen Body Mass Index (BMI) > 50.

Bereits 1977 wurde die Atherosklerose in westlichen Industrieländern als „postprandiale Krankheit“ definiert und damit der Zusammenhang zum intestinalen Stoffwechsel hergestellt. Seitdem wird erforscht, wie der intestinale Fettstoffwechsel beeinflusst werden kann. Die Angriffspunkte der Therapie im intestinalen Cholesterinstoffwechsel sind vielfältig. Dazu zählt etwa eine Reduktion der Fettaufnahme in den Körper (z. B. durch Orlistat), wodurch die Absorption von Triglyzeriden um mindestens 30 % gesenkt wird. Nicht selten wird diese Therapie allerdings von Nebenwirkungen wie Diarrhö begleitet. Andere Möglichkeiten sind die Hemmung der Cholesterinsynthese durch Statine oder die Verminderung der Cholesterinresorption durch Pflanzensterole und -stanole oder durch Ezetimib.

Der Einsatz von MCT-Fetten (mittelkettige Fettsäuren, v. a. mit Kettenlänge C8 bis C10) stellt eine Möglichkeit dar, den Fettstoffwechsel günstig zu beeinflussen. MCT-Fette sind vor allem in Kokosnussöl, Palmkernöl und Butter enthalten. Sie werden nicht in Chylomikronen eingebaut, sondern direkt in die Leber transportiert, die sie nicht via VLDL wieder exportiert. MCT-Fette steigern den hepatischen Fettsäure-Abbau durch Induktion der mitochondrialen β -Oxidation („ketogene Diät“). Besonders effektiv ist eine Kombination von MCT-Fetten mit Omega-3-Fettsäuren, da diese die peroxisomale Fettsäure-Oxidation erhöhen. MCT-Fette sind prinzipiell als Komponenten von funktionellen Lebensmitteln gut geeignet, allerdings sind derartige Produkte bisher kaum kommerziell erhältlich. Zudem fehlen dazu noch Daten aus größeren Studien. Auch bezüglich der luminalen und absorptiven Transportmechanismen fettlöslicher Makro- und Mikronährstoffe (u. a. für die Vitamine D, E und Ubichinol) besteht weiterer Forschungsbedarf, da diese zu großen Teilen noch unbekannt sind.



Prof. Dr. Stefan Lorkowski und Dr. Christine Dawczynski
Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburger Straße 25
07743 Jena
E-Mail: bce@uni-jena.de

Die Bedeutung gesättigter Fettsäuren

- **Eine aktuelle Metaanalyse stellt die Empfehlung, die Zufuhr gesättigter Fette zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu reduzieren, in Frage**
- **Einer kritischen Betrachtung der zugrunde gelegten Daten hält diese Schlussfolgerung aber nicht Stand**
- **Allerdings ist der Einfluss einzelner Nahrungsfette auf die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor unzureichend verstanden**

Die Atherosklerose ist eine altersbedingte Erkrankung, die bereits an Mumien von Menschen, die etwa 3000 v. Chr. lebten, nachgewiesen werden konnte. Das Ausmaß der Atherosklerose wird allerdings nachhaltig durch Risikofaktoren und Lebensgewohnheiten beeinflusst. Etwa 80% aller Herz-Kreislauf-Erkrankungen könnten heute durch einen gesünderen Lebensstil vermieden werden.

Bei den aktuellen – die kardiovaskulären Erkrankungen betreffenden – Ernährungsempfehlungen liegt der Fokus primär auf dem Fettkonsum. Die Gesamtfettaufnahme sollte auf 30 Energie% und der Anteil gesättigter Fettsäuren auf unter 10 Energie% beschränkt werden. Vor allem der Ersatz gesättigter Fettsäuren durch einen hohen Anteil ungesättigter Fettsäuren wird die Gesamtcholesterinkonzentration im Plasma deutlich gesenkt.

Laut einer aktuellen Metaanalyse (Chowdhury et al. 2014) liefert die derzeitige Datenlage allerdings keine Hinweise dafür, dass eine Reduktion der Zufuhr von gesättigtem Fett zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen werden sollte. Bestehende Empfehlungen der Fachgesellschaften werden damit von diesen Autoren in Frage gestellt.

Eine kritische Betrachtung der zugrundeliegenden Daten aus der Studie von Chowdhury et al. zeigt jedoch, dass einzelne Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen führen. So wurde etwa die Verteilung der Fettsäuren in unterschiedlichen Lipidfraktionen des Blutes gemessen, was keine direkte Vergleichbarkeit der Daten ermöglicht. Auch gegensätzliche Effekte einzelner Fettsäuren auf den Stoffwechsel wurden in der Metaanalyse nicht beachtet. Bei der Berücksichtigung dieser Unterschiede in der Wirkung der Fettsäuren ergibt sich ein Widerspruch zu den von Chowdhury et al. publizierten Ergebnissen!

Diese Metaanalyse macht auch die generellen Probleme von Ernährungserhebungen deutlich. Die große Ungenauigkeit der Erhebungsinstrumente ist dabei das zentrale Problem. Food-Frequency-Fragebögen spiegeln lediglich kurze Zeitfenster wider und sowohl Over- als auch Underreporting verzerren die Daten. Die verfügbaren Lebensmitteldatenbanken enthalten darüber hinaus nur Daten von einmaligen Nährstoffanalysen und berücksichtigen weder Sortenunterschiede noch regionale oder saisonale Schwankungen der Nährstoffgehalte von Lebensmitteln.

Der Einfluss einzelner Nahrungsfette auf die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird nach wie vor diskutiert. Um den Zusammenhang zwischen der Ernährung und der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu beurteilen, muss der Beitrag einzelner Nährstoffe sowie die ganzheitliche Ernährung inklusive der Lebensumstände berücksichtigt werden. Ferner macht es einen Unterschied, ob eine Reduktion von gesättigten Fettsäuren durch eine erhöhte Zufuhr an (mehrfach) ungesättigten Fettsäuren, Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index oder Proteinen kompensiert wird.

Nach wie vor gilt die Empfehlung: Fleisch, Wurstwaren (nicht mehr als 300–600 g/Woche) sowie Eier in Maßen essen.

Literatur: Chowdhury R et al. (2014): Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 160 (6): 398–406



Prof. Dr. Ursel Wahrburg
Fachhochschule Münster
FB Oecotrophologie-Facility Management
Corrensstraße 25
48149 Münster
E-Mail: uwahrburg@fh-muenster.de

Monoensäuren: Ersatz für gesättigte Fettsäuren und/oder Kohlenhydrate?

- **Entscheidend ist nicht der Gehalt an Monoensäuren, sondern das gesamte Ernährungsmuster**
- **Eine monoensäurereiche Kost mit Lebensmitteln mit niedriger Energiedichte, viel Gemüse und Obst sowie Vollkornprodukten und fettarmen tierischen Lebensmitteln gilt als kardioprotektiv und sicher**

Monoensäuren (monounsaturated fatty acids, MUFA) sind einfach ungesättigte Fettsäuren, deren wichtigster Vertreter die Ölsäure (18:1, n-9) ist. Diese nicht essenzielle Fettsäure kommt sowohl in tierischen als auch pflanzlichen Fetten vor. Lebensmittel mit einem hohen Gehalt an Ölsäure sind z. B. Olivenöl, Rapsöl sowie einige Nüsse (v. a. Haselnüsse, Mandeln, Macadamianüsse). Monoensäuren sind ein wichtiger Energielieferant: Die Energiezufuhr durch MUFA liegt bei 25–75 g/Tag (entspricht 250–700 kcal). Monoensäuren können vor LDL-Oxidation schützen, d. h. sie wirken anti-atherogen und zeigen weder inflammatorische noch thrombotische Effekte. Auch bei hoher Aufnahme von Monoensäuren sind keine nachteiligen Effekte auf den Organismus bekannt, wie das Beispiel der olivenölreichen mediterranen Ernährungsweise zeigt. In der deutschen Durchschnittskost jedoch wird ein großer Teil der Monoensäuren mit Lebensmitteln aufgenommen, die gleichzeitig reich an gesättigten Fettsäuren sind. Diese heben die günstigen Wirkungen der Monoensäuren auf und führen zu einer Kost mit hoher Energiedichte.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sich eine an Monoensäuren reiche Kost bei Normo- und Hyperlipidämie günstig auf das Serumlipidprofil auswirkt. Sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit Diabetes bzw. Metabolischem Syndrom verbesserten Monoensäuren die glykämische Kontrolle und die Insulinsensitivität. Während die kontrollierten Studien, in denen Monoensäuren gegen gesättigte Fettsäuren bzw. Kohlenhydrate ausgetauscht wurden, vorteilhafte Effekte der Monoensäuren auf Serumlipid- und Glucoseprofil zeigten, waren die Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien widersprüchlich. Dies unter anderem, weil auch hier teilweise die Monoensäuren bei gleichzeitig hoher Aufnahme an gesättigten Fettsäuren untersucht wurden.

Für eine kardioprotektive Ernährungsweise ist also der Monoensäuregehalt in der Diät nicht als einziges Kriterium heranzuziehen. Vor allem gilt es zu berücksichtigen, durch welche Lebensmittel sie geliefert werden und welches Ernährungsmuster insgesamt resultiert. Fettreiche Kostformen haben in der Regel eine hohe Energiedichte und sind daher nicht empfehlenswert. Ausnahmen sind jedoch Kostformen, die hauptsächlich aus wasserreichen Lebensmitteln, vor allem Gemüse und Obst, bestehen, aber durch zugesetzte Öle wie Olivenöl oder Rapsöl einen vergleichsweise hohen Fettanteil enthalten, wie etwa die mediterrane Kost mit viel Olivenöl und Nüssen. Eine solche monoensäurereiche Ernährungsweise mit vielen Lebensmitteln niedriger Energiedichte gilt als kardioprotektiv und sicher.



Prof. Dr. Sabine Westphal
Städtisches Klinikum Dessau
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik
Auenweg 38
06847 Dessau
E-Mail: sabine.westphal@klinikum-dessau.de

Einfluss der Postprandialphase auf das atherosklerotische Geschehen und ihre Modulation

- **Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegt eine Eliminationsstörung postprandialer Fettsäuren vor (postprandiale Lipämie), die eine endotheliale Dysfunktion verursacht**
- **Die postprandiale Lipämie kann chronisch durch Statine, Fibrate und Omega-3-Fettsäuren und akut durch Kohlenhydrate und Proteine vermindert werden**

In der Postprandialphase werden im Metabolismus sowohl direkte Wirkungen (Synthese freier Fettsäuren, von small dense LDL sowie triglyceridreicher Lipoproteine) als auch indirekte Wirkungen (Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten sowie Toxizität) beobachtet. Dabei stellt sich die Frage, ob Veränderungen im postprandialen Fettsäuremetabolismus ein frühes Zeichen einer koronaren Herzkrankheit sind und in welchem Maß sich die postprandiale Lipämie durch lipidsenkende Medikamente oder die Zusammensetzung von Mahlzeiten modulieren lässt.

Die postprandiale Lipämie hat sich in einer Reihe von Fall-Kontroll-Studien und Metaanalysen als eigenständiger Risikofaktor für Atherosklerose erwiesen. So konnte eine unabhängige Assoziation zwischen postprandialer Lipämie und der Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotiden nachgewiesen werden. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch in kleinen prospektiven Studien gesichert.

Zur Beantwortung der Frage, ob lipidsenkende Medikamente (Statine, Fibrate, Omega-3-Fettsäuren) die postprandiale Lipämie reduzieren können, wurde mittels einer neu entwickelten eigenen Methodik die Messung von Remnant-Lipoproteinen durchgeführt und Chylomikronen-Remnants unterschiedlicher Größe analysiert. Dazu wurde einer Fettmahlzeit als Remnantmarker Vitamin A zugesetzt. Die Lipoproteine des Serums wurden chromatographisch nach Größe aufgetrennt. In den einzelnen Fraktionen wurde neben Triglyceriden und Cholesterin das zugesetzte Vitamin A durch Fluoreszenzdetektion analysiert. Diese Methode erlaubte in der Literatur erstmalig Aussagen zum postprandialen Verhalten kleiner und großer Chylomikronen Remnants.

Bei Patienten mit einer kombinierten Hyperlipoproteinämie wurde sowohl unter Statin- oder Fibrattherapie als auch nach Gabe von Omega-3-Fettsäuren die postprandiale Lipämie reduziert. Kleine Chylomikronen-Remnants wurden vor allem durch Fibrate gesenkt.

Auch die Zusammensetzung der Nahrung kann das tägliche Ausmaß der Lipämie beeinflussen. Nach einer kohlenhydratreichen Fettmahlzeit steigen sowohl die Glucose- als auch die Insulinkonzentrationen im Blut. Die postprandiale Lipämie wird durch Monosaccharide signifikant reduziert und zeitlich verschoben. Insulin vermindert die postprandiale Lipämie durch Stimulation der Lipoprotein-Lipase und der Suppression der freien Fettsäuren. Proteine

(insbesondere Arginin) vermindern dagegen die postprandiale Lipämie durch ihre Glukose-unabhängige Insulinausschüttung.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit weisen eine Eliminationsstörung postprandialer Fettsäuren auf. Sowohl Statine als auch Fibrate und Omega-3-Fettsäuren vermindern die postprandiale Lipämie (chronisch). Akut wird sie dagegen durch Kohlenhydrate und Proteine verringert. Die postprandiale Lipämie verursacht eine endotheliale Dysfunktion und kann durch die Beigabe von Proteinen verhindert werden.



Prof. Dr. Jogchum Plat
Faculty of Health, Medicine and Life Sciences
Maastricht University
Minderbroedersberg 4–6
NL-6211 LK Maastricht
E-Mail: j.plat@maastrichtuniversity.nl

Pflanzensterole und -stanole – Stand der Forschung

- **Sowohl Pflanzensterole als auch -stanole senken die Absorption von Cholesterin aus dem Darm**
- **Gegenüber pharmakologischen Mechanismen haben diätetische Maßnahmen mit Sterolen und Stanolen zusätzliche positive Effekte: Sie senken auch die Triglyzeride und verbessern die Immunfunktion**
- **Zu beachten: Es gibt Responder, aber auch Non- und sogar Adverse-Responder**

Pflanzensterole und -stanole sind typische Beispiele für Bestandteile funktioneller Lebensmittel („functional foods“). Die wichtigsten Quellen für Pflanzensterole sind Margarine, pflanzliche Öle, Getreide und Gemüse. Über sie werden täglich 50–80 % aller Pflanzensterole aufgenommen (Aufnahme insgesamt etwa 300 mg/d, bei Vegetariern etwa 600 mg/d). Pflanzenstanole werden täglich in einer Größenordnung von 17–24 mg/d verzehrt.

Sowohl Pflanzensterole als auch -stanole senken die Cholesterinabsorption aus dem Darmlumen. Da erhöhte Cholesterinkonzentrationen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden, ist eine Beeinflussung des intestinalen Cholesterinmetabolismus von besonderem klinischem Interesse. Während mit pharmakologischen Mechanismen (z. B. durch den Wirkstoff Ezetimib) lediglich ein Ziel – die Reduktion der Cholesterinabsorption – erreicht wird, führen diätetische Maßnahmen mit Pflanzensterolen und -stanolen zu zwei weiteren positiven Effekten: Neben der Cholesterinkonzentration werden auch die Triglyzeridkonzentrationen gesenkt sowie die Immunfunktion verbessert.

Ergebnisse aus Humanstudien zeigen, dass Pflanzenstanole bei Patienten mit Metabolischem Syndrom die Triglyzeridkonzentrationen senken. Pflanzensterole und -stanole verändern auch die hepatischen Sterol- und Stanolkonzentrationen und senken die VLDL-Synthese in der Leber, ohne den Leberfettgehalt zu beeinflussen. Der Fettspeicher in der Leber ist mit einer Insulinresistenz assoziiert und lenkt die Synthese von VLDL-1-Partikeln. Möglicherweise sprechen Personen mit Insulinresistenz daher weniger gut auf die Senkung der LDL-Cholesterinkonzentrationen durch Pflanzensterole an.

Auch verschiedene Inflammationsparameter der Leber (z. B. Kupffer-Zellen) werden durch Pflanzensterole und -stanole beeinflusst. In einer Humanstudie konnte gezeigt werden, dass Asthma-Patienten nach der Gabe von Pflanzenstanolen erhöhte Antikörpertiter aufwiesen. Dazu waren die Patienten – zur Provokation einer Immunantwort – zuvor gegen Hepatitis A geimpft worden. Übergewicht und Adipositas bei Asthmapatienten dämpften dagegen die Bildung von Antikörpern.

Generell sollte bei der Einnahme von Pflanzensterolen berücksichtigt werden, dass neben „Respondern“, bei denen die LDL-Cholesterinkonzentrationen gesenkt werden, auch „Non-Responder“ ohne Effekte sowie sogar „Adverse Responder“ mit sogar steigenden LDL-Cholesterinkonzentrationen nachgewiesen wurden. Dafür scheint die große individuelle Heterogenität der endogenen Cholesterinsynthese verantwortlich zu sein.



Prof. Dr. Eberhard Windler
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Präventive Medizin, Universitäres Herzzentrum Hamburg
Martinstraße 52
20246 Hamburg
E-Mail: windler@uke.uni-hamburg.de

Aktueller Konsens zu Pflanzensterolen und -stanolen

- **Die Empfehlungen zur Aufnahme von Pflanzensterolen und -stanolen verschiedener internationaler Fachgesellschaften unterscheiden sich**
- **Die European Atherosclerosis Society (EAS) hält die Zufuhr über angereicherte Lebensmittel bei hohen Cholesterinwerten für erwägenswert, wenn Statine nicht in Frage kommen bzw. begleitend zur Pharmakotherapie sowie bei familiärer Hypercholesterinämie**
- **Zufuhrmengen sollten bei 1–3 g Phytosterolen pro Tag liegen**

Die derzeit gültigen Leitlinien unterscheiden sich in ihren Empfehlungen zur Aufnahme von Pflanzensterolen und -stanolen. Die *American Diabetes Association* empfiehlt bis zu 2–3 g Phytosterole durch angereicherte Lebensmittel pro Tag. Laut *Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft* liegen allerdings keine Belege vor, die eine Beeinflussung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität oder der Gesamtmortalität durch Phytosterole nachweisen. Auch die *American Heart Association* verzichtet wegen fehlender kardiovaskulärer Endpunktdaten auf eine Empfehlung. Dagegen ist laut *European Atherosclerosis Society* eine Zufuhr von Phytosterolen aus angereicherten Lebensmitteln bei hohem Cholesterinspiegel und mittlerem bis niedrigem kardiovaskulären Risiko zu erwägen, wenn Lipidsenker nicht in Frage kommen oder nicht vertragen werden, sowie begleitend zur Pharmakotherapie bei Hochrisikopatienten, die die LDL-Cholesterin-Zielwerte durch Statine nicht erreichen. Auch bei Erwachsenen und Kindern über 6 Jahre mit familiärer Hypercholesterinämie sei die Einnahme von Phytosterolen angezeigt.

In vielen Studien wurde gezeigt, dass eine Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration zu einer Verminderung kardialer Ereignisse führt. Alle vier Mechanismen der Cholesterinsenkung haben sich in Interventionsstudien als wirksam erwiesen: Die Hemmung der Resorption durch Ezetemib, die Hemmung der Synthese durch Statine, die Förderung der Aufnahme aus dem Blut durch Anti-PCSK9-Antikörper sowie die des Katabolismus durch gallensäurebindende Ionenaustauscher. Daher scheint die Annahme berechtigt, dass eine Cholesterinsenkung unabhängig vom Mechanismus einer Therapie wirksam ist.

Das wird durch die Beobachtung gestützt, dass genetische Varianten der Mechanismen der Cholesterinresorption, der Synthese und der Aufnahme aus dem Plasma (Niemann-Pick C1-like Protein 1, HMG-CoA-Reduktase, LDL-Rezeptor oder PCSK9) das Risiko für koronare Herzerkrankung beeinflussen. Mutanten, die das LDL-Cholesterin um ca. 30 % senken, gehen mit einem etwa 80 % niedrigerem kardiovaskulären Risiko einher, was den starken Einfluss eines lebenslang niedrigen Cholesterins seit Kindheit widerspiegelt. Das entspricht den enormen Differenzen des kardiovaskulären Risikos zwischen Populationen mit unterschiedlichem Lebensstil von Kindheit an. Da hierzulande bereits 80 % aller 50jährigen Atherosklerose

aufweisen und die Arteriosklerose-bedingte Morbidität und Mortalität hoch ist, sind frühe Interventionen, also ein gesunder Lebensstil ab Kindes- und Jugendalter, besonders effektiv und empfehlenswert.

Phytosterole sind geeignet, die LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma zu senken. Allerdings gibt es in Abhängigkeit von der Anlage zu mehr oder weniger hoher Resorption von diätetischem Cholesterin individuell große Unterschiede in der Wirkung, sodass eine Überprüfung des Effekts auf den Plasmacholesterinspiegel sinnvoll ist. Phytosterole sollten aber kein Alibi für einen rundum gesunden Lebensstil sein, sondern Teil einer gesunden Ernährung.



Prof. Dr. Gerhard Jahreis
Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburger Straße 25
07743 Jena
E-Mail: b6jage@uni-jena.de

Ballaststoffe und Cholesterinstoffwechsel

- **Lösliche Ballaststoffe aus Haferkleie (> 10 g/d) und Flohsamen (> 10 g/d) senken normale und erhöhte Cholesterinwerte**
- **Inulin (10 g/d) senkt normale Cholesterinwerte**
- **Sojaprotein (25 g/d) sowie Lupinenprotein (25 g/d) können erhöhte Cholesterinwerte senken**

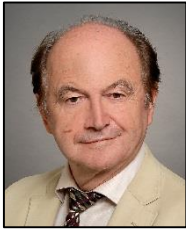
Ballaststoffe spielen für die Regulation des Fettstoffwechsels eine wichtige Rolle. In vielen Studien wurde eine inverse Korrelation zwischen Ballaststoffaufnahme (aus Getreide und Früchten) und dem Risiko für koronare Ereignisse beobachtet. Zudem zeigten verschiedene Interventionsstudien positive Effekte auf Blutlipide und Blutdruck. Bei erhöhten Cholesterinwerten wirken verschiedene Ballaststoffe wie solche aus Lupine, Soja, Flohsamen und Haferkleie sowie Inulin cholesterinsenkend. Ergebnisse verschiedener Studien machten deutlich, dass eine langfristige Senkung des Cholesterinspiegels um 10 % das Risiko für Gefäßkrankungen um mehr als 20 % reduzieren kann. Die Empfehlungen für die Zufuhrhöhe von Ballaststoffen schwanken allerdings je nach Leitlinie deutlich (z.B. USA: 10–25 g lösliche Ballaststoffe, Europa: 5–15 g lösliche Ballaststoffe).

In eigenen Humanstudien wurde gezeigt, dass ein Produkt aus Lupinenfaser (*Lupinus angustifolius* Boregine) potenzielle Risikofaktoren für Kolonkrebs positiv beeinflussen konnte. So wurden eine signifikante Erhöhung des Stuhlvolumens, eine Beschleunigung der Transitzeit, eine erhöhte Ausscheidung an flüchtigen Fettsäuren sowie ein signifikant verringerter pH-Wert nachgewiesen. Zudem erhöhte sich die Ausscheidung an primären Gallensäuren im Stuhl bei gleichzeitiger Senkung der Konzentration an sekundären Gallensäuren. Auch mit Lupinenfaser angereicherte Lebensmittel beeinflussten die Serumlipide positiv. Im Rahmen des BMBF-Projektes „FibreFOOD“ konnte gezeigt werden, dass Lupinenfasern bei Gesunden das Lipidprofil nicht verändern, jedoch bei Hypercholesterinämie die Blutlipide signifikant senken.

Ballaststoffe aus Lupinen sind zur Prävention von Dickdarmkrebs geeignet und tragen zur Minderung des Risikos für koronare Herzkrankheiten bei. Sie sind zudem gut verträglich und erfahren aufgrund ihres neutralen Geschmacks eine große sensorische Akzeptanz. Die einfache Herstellung von hochwertigen Ballaststoffprodukten aus Lupinen ermöglicht verschiedene Einsatzmöglichkeiten in der Ernährung (z. B. in Baguette, Nudeln, Wurstwaren).

Generell bieten Leguminosen vielfältige Möglichkeiten: Ballaststoffe aus Leguminosen senken signifikant die LDL-Cholesterin-Konzentrationen und teilweise auch die Triglyzeridspiegel. Protein-Extrakte aus Leguminosen ergaben beim Menschen weniger klare Ergebnisse (teilweise LDL-cholesterinsenkend und besonders bei Lupinenprotein blutdrucksenkend) im Vergleich zur Lupinen-Faser. Diese positiven Ergebnisse waren aber sowohl bei den eigenen

als auch bei Studien anderer Autoren nicht klar reproduzierbar. Mehle aus Leguminosen könnten eine preisgünstige Alternative zu extrahierten Ballaststoffen bzw. Proteinen darstellen. Sie weisen eine gute Kombination aus Ballaststoffen und Proteinen auf, wobei die Frage der Dosierung noch Forschungsgegenstand ist. Werden Lebensmittel künftig mit Proteinen angereichert, sollte dies in Kombination mit einer Erhöhung des Ballaststoffanteils und überwiegend mit pflanzlichem Protein erfolgen. Letzteres erscheint auch unter ökologischen Gesichtspunkten sinnvoll.



Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör
MEDIKUM Kassel
Kurfürstenstraße 10–12
34117 Kassel
E-Mail: prof.kloer@yahoo.de

Stoffwechseleffekte von Ubiquinol

- **CoQ10 (Ubiquinol) erfüllt im Organismus zwei wesentliche Funktionen: Oxidationsschutz in Zellmembranen und Umwandlung von gespeicherter Energie in direkt verfügbares ATP in der Mitochondrien-Membran**
- **Der Körperpool an CoQ10 beträgt ca. 2 g, hiervon müssen ca. 500 mg täglich ersetzt werden, wobei die übliche Kost nur 3–5 mg/Tag enthält**
- **Ab etwa dem 40. Lebensjahr sinkt der CoQ10-Gehalt von Herzmuskel und Gehirn um mehr als 50 %, vermutlich wegen mangelnder Zufuhr, nachlassender Synthese und möglicherweise Statin-Therapie**

CoQ10 (Ubiquinol) kommt in allen Geweben und im Blut vor. Besonders hohe Konzentrationen finden sich in Geweben mit sehr aktivem oxidativem Stoffwechsel (Herzmuskel, Skelettmuskel, Leber, Niere, Gehirn). CoQ10 erfüllt im Organismus zwei wesentliche Funktionen. Zum einen wirkt es als Oxidationsschutz in den Zellmembranen (als Lipid-Antioxidans zusammen mit Vitamin E), zum anderen ist es an der Energiegewinnung in den Mitochondrien beteiligt und übt beim oxidativen Abbau von Aminosäuren, Kohlenhydraten und Fettsäuren eine Schlüsselfunktion aus. CoQ10 ist damit eine essentielle Komponente in der Mitochondrien-Membran („Kraftwerk der Zelle“) für die Umwandlung von gespeicherter Energie (Protein, Kohlenhydrate und Fett) in direkt verfügbare Energie (ATP). Ubiquinon, die oxidierte Form, wird im Körper in die reduzierte Form, das Ubiquinol, überführt.

CoQ10 kann vom Körper selbst mit großem Aufwand synthetisiert werden (17 Syntheseschritte unter Einwirkung von 7 Vitaminen und Spurenelementen). Der gesamte Körperpool an CoQ10 beträgt ca. 2 g, hiervon muss etwa ein Viertel (ca. 500 mg) täglich ersetzt werden. Allerdings enthalten die meisten Lebensmittel wenig CoQ10: 100 mg CoQ10 sind beispielsweise in 10 kg Brokkoli, 1,6 kg Sardinen oder 3 kg Rindfleisch enthalten. Mit der „Western Diet“ werden daher nur 3–5 mg/Tag zugeführt, der Rest muss durch körpereigene Synthese ersetzt werden.

Mit zunehmendem Lebensalter (etwa ab 40 Jahren) sinkt der CoQ10-Gehalt der besonders stoffwechselaktiven Gewebe (Herzmuskel, Gehirn) um mehr als 50 %, was vermutlich auf eine mangelhafte Zufuhr und/oder eine nachlassende Syntheseleistung zurückzuführen ist. Möglicherweise wirkt sich auch die weit verbreitete Statin-Therapie negativ auf die CoQ10-Konzentrationen aus. Statine sind weltweit die am meisten verordneten Medikamente und werden bei Patienten mit erhöhtem Cholesterinspiegel und Atherosklerose millionenfach eingesetzt. Dabei vermindern sie durch zwei Mechanismen die Bereitstellung von CoQ10 für die Organe: Statine hemmen die körpereigene Synthese von CoQ10 und reduzieren möglicherweise die Transportkapazität von CoQ10 durch Absenkung des LDL-Spiegels im Plasma. Als möglicher Mechanismen der Statin-Myopathie wird neben einer verminderten Cholesterinkonzentration im sarcolemmalen oder sarcoplasmatischen Reticulum auch eine Reduktion der CoQ10-Synthese diskutiert. Zudem werden weniger prenylierte Proteine (Nebenweg bei der Cholesterinsynthese) synthetisiert und Veränderungen im Fettstoffwechsel beobachtet.



Prof. Dr. Svend Aage Mortensen
Copenhagen University Hospital
Rigshospitalet The Heart Centre
Department of Cardiology
Blegdamsvej 9
DK-2100 Kopenhagen

Aktuelle Nachricht:

Am 24. April 2015 erreichte uns die traurige Mitteilung, dass Herr Professor Mortensen überraschend verstorben ist. Wir trauern um einen hochgeschätzten Kollegen und Wissenschaftler und werden uns mit besonderer Anerkennung stets an ihn erinnern.

Coenzym Q10/Ergebnisse der Q-SYMBIO-Studie

- **Niedrige CoQ10-Spiegel im Plasma gelten als unabhängiger Vorhersageparameter für die Mortalität durch Herzinsuffizienz**
- **Für CoQ10 konnte eine mortalitätssenkende Wirkung bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden**
- **Die Therapie zeigt keine Nebenwirkungen, und kardiovaskuläre Ereignisse inklusive der Mortalität werden signifikant reduziert**

Viele Mikronährstoffe werden mit Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Dazu zählen neben Magnesium, Kalium, Selen und Zink verschiedene Vitamine (B₁, B₂, B₆ und D). Daneben spielen auch Omega-3-Fettsäuren und CoenzymQ10 (CoQ10) eine wichtige Rolle für die Herzfunktion. CoQ10 wird für die Biosynthese von ATP benötigt, wirkt als natürliches Antioxidans und fungiert als Membranstabilisator. Den höchsten CoQ10-Spiegel weist das menschliche Herz auf (70 mg/kg).

Niedrige CoQ10-Spiegel im Plasma gelten als unabhängiger Vorhersageparameter für die Mortalität durch Herzinsuffizienz. Bereits in den 1990er Jahren wurde festgestellt, dass die CoQ10-Konzentrationen bei Patienten mit starker Herzinsuffizienz sowohl im Plasma als auch im Herzmuskel signifikant reduziert waren. Die Datenlage mehrerer kleiner Studien war aufgrund der niedrigen Fallzahlen allerdings nicht aussagekräftig.

In Q-SYMBIO (CoQ10-Symptoms, Biomarker), der ersten klinischen Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie, wurde untersucht, inwiefern eine Supplementation mit CoQ10 die Überlebensrate bei Herzinsuffizienz verbessert. Der Fokus lag dabei auf der Veränderung von Symptomen, dem Status von Biomarkern sowie auf langfristigen Ergebnissen.

Insgesamt nahmen an der Studie 420 Patienten mit einer Herzinsuffizienz vom Stadium NYHA III – IV teil. Die Patienten wurden an 17 Zentren in Dänemark und acht weiteren in Asien und Australien mit CoQ10 (3-mal täglich 100 mg) oder Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten einer schweren kardiovaskulären Komplikation (nicht geplante Hospitalisierung, Herz-Kreislauf-Tod, Herztransplantation oder mechanische Kreislaufunterstützung). In den ersten beiden Behandlungsjahren trat unter der CoQ10-Behandlung der primäre Endpunkt bei 29 Patienten (14 Prozent) nur halb so häufig auf wie unter Placebo mit 55 Patienten (25 Prozent). Auch die Gesamtsterblichkeit konnte mit 9 Prozent (18 Patienten) fast halbiert werden gegenüber 17 Prozent (38 Patienten) in der Placebo-Gruppe.

Damit ist CoQ10 seit vielen Jahren das erste Agens, für das eine mortalitätssenkende Wirkung bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden konnte. Daher sollte bei chronischer Herzinsuffizienz eine Therapie mit CoQ10 erwogen werden. Diese zeigt keine Nebenwirkungen und kardiovaskuläre Ereignisse inklusive der Mortalität werden signifikant reduziert.

Literatur: Mortensen SA et al. (2013): The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure. Results from the Q-SYMBIO study. European Journal of Heart Failure 15 (S1): S20



Prof. Dr. Michael Hamm
Arbeitskreis Omega-3 e. V.
– Vorsitzender –
Mörfelder Landstraße 72
60598 Frankfurt
E-Mail: info@ak-omega-3.de

Omega-3-Fettsäuren/ernährungsphysiologische Grundlagen

- **Die in der Nahrung vorkommenden Omega-3-Fettsäuren sind die pflanzliche ALA und die marinen EPA und DHA**
- **Eine ausreichende Zufuhr ist nur durch EPA und DHA möglich, da die Umwandlungsrate von ALA in EPA im Körper nur max. 5 % beträgt**
- **EPA/DHA aus Fisch, Krill oder speziellen Mikroalgen wirken über eine günstige Beeinflussung der rheologischen Eigenschaften des Blutes und der Endothelfunktion antiatherogen, antiinflammatorisch und somit kardioprotektiv neben weiteren physiologischen Effekten**

Omega-3-Fettsäuren zählen ebenso wie Omega-6-Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA). Die wichtigsten Vertreter der Omega-3-Fettsäuren sind ALA (alpha-Linolensäure) sowie die beiden Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure). Bedeutende Vertreter der Omega-6-Fettsäuren sind Cis-Linol- und Arachidonsäure.

Die biologisch aktiven EPA und DHA sind in fettreichen Kaltwasserfischen, speziellen Mikroalgen (z. B. Ulcenia) und Krill enthalten. ALA kommt vor allem in Lein-, Walnuss- und Rapsöl vor. Zu einem geringen Prozentsatz kann ALA im Körper in EPA umgewandelt werden. Die Umwandlungsrate ist unter üblichen Kostbedingungen allerdings gering und liegt wahrscheinlich nur bei max. 5 %. Verantwortlich dafür ist die Enzymaktivität der Delta-6-Desaturase, die zur Umwandlung in EPA benötigt wird. Diese wird durch eine hohe Zufuhr an Omega-6-Fettsäuren sowie durch zahlreiche Faktoren wie Lebensalter, genetische Veranlagung oder unzureichende Versorgung mit Co-Faktoren wie Zink und Magnesium beeinflusst. Auch Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus und eine hohe Aufnahme gesättigter Fettsäuren modulieren die Enzymaktivität und damit die Umwandlungsrate in EPA.

Die Wirkung der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA im Organismus beruht auf verschiedenen Mechanismen. Aus ihnen werden regulatorisch wirksame Lipidmediatoren (Eicosanoide, Lipoxine, Resolvine, Protektine, Maresine) synthetisiert, die eine Vielzahl von Prozessen wie Blutgerinnung, Blutdruckregulation, Immunantwort und Entzündungen modulieren. Zudem ist DHA integraler Bestandteil biologischer Membranen und beeinflusst deren Eigenschaften wie Membranfluidität und -viskosität und stabilisiert den Herzrhythmus. Insbesondere DHA ist als Bestandteil der Retina in besonderem Maße an der Sehfunktion beteiligt. Für die Regulation inflammatorischer Prozesse – speziell zur Auflösung von Entzündungen als aktiv kontrolliertem Vorgang – sind die aus EPA und DHA endogen synthetisierten Lipidmediatoren wirksam.

Für eine ausreichende Zufuhr von EPA und DHA von mehr als 300 mg/Tag (Primärprävention) werden pro Woche zwei Fischmahlzeiten empfohlen. Davon sollte mindestens eine aus Kaltwasserfischen wie Lachs, Makrele, Hering, Thunfisch oder Sardine bestehen. Als ALA-

reiche Pflanzenöle sind Lein-, Walnuss- und Rapsöl besonders gut geeignet. Auch mit EPA und/oder DHA angereicherte Lebensmittel (spezielle Fischprodukte, Brot/Brötchen, Margarine, Öl) sind eine mögliche Quelle. EPA und DHA können ggf. auch in Form von Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. Fisch-, Krill- oder Mikroalgenölkapseln) zugeführt werden, die zu einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden sollten, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen.



Prof. Dr. Clemens von Schacky
Präventive Kardiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Ludwig Maximilians-Universität München
Ziemssenstraße 1
80336 München
E-Mail: Clemens.vonSchacky@med.uni-muenchen.de

Omega-3-Fettsäuren/praktische Anwendungen

- **Der Gehalt von Lebensmitteln an EPA und DHA sinkt, und eine endogene Synthese ist praktisch nicht möglich**
- **Studien an Gesunden zeigen Effekte, und Omega-3 „Mangelerkrankungen“ nehmen zu**
- **Ein niedriger HS-Omega-3 Index (Zielbereich 8–11 %) ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor nach AHA-Kriterien**

Viele Erkrankungen werden mit einem Mangel an Omega-3-Fettsäuren in Verbindung gebracht. Seit Jahren sind veränderte Krankheitsmuster zu beobachten, etwa eine deutliche Zunahme an koronaren Herzerkrankungen, majoren Depressionen und cerebrovasculären Erkrankungen, die auf eine unzureichende Versorgung mit diesen Fettsäuren hinweisen. Auch Wochenbettdepressionen, eine schlechte Gehirnentwicklung bei Babys und Kindern, ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) sowie emotionale Labilität sind mit einer schlechten Versorgung an den wichtigen Omega-3-Fettsäuren EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) assoziiert. Laut Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) sind aber Nahrungsergänzungsmittel für gesunde Personen, die sich normal ernähren, in der Regel überflüssig („Bei ausgewogener Ernährung bekommt der Körper alle Nährstoffe, die er braucht“). Da jedoch auch bei vermeintlich Gesunden positive Effekte durch Omega-3-Fettsäuren erzielt wurden, stellt sich die Frage, ob deren Aufnahme über Lebensmittel wirklich ausreichend bzw. ob die Einnahme von Supplementen angezeigt ist.

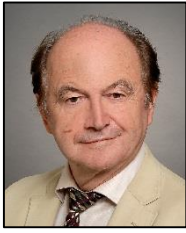
Für eine nachlassende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren spielen verschiedene Aspekte eine Rolle. So haben sich Lebensmittel, die ursprünglich hohe Konzentrationen an Omega-3-Fettsäuren aufwiesen, in den letzten Jahren in ihrer Zusammensetzung geändert. Der Anteil an Omega-3-Fettsäuren hat sich bereits dadurch verringert, dass Fischmehl nicht mehr an Hühner verfüttert wird. Die Folge sind niedrigere EPA/DHA-Konzentrationen in Eiern. Ähnlich in der Aquakultur, aus der immerhin 50 % unserer Speisefische kommen: Der Omega-3-Status der Fische sinkt.

Bisher wurde die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren vor allem über Ernährungsstudien erhoben. Problematisch sind dabei jedoch die geringe Plausibilität und die hohe Variabilität der Ergebnisse. Ein biologischer Marker mit einer niedrigen analytischen Variabilität war daher notwendig, um den tatsächlichen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren im Körper zu beurteilen. Der eigens entwickelte HS-Omega-3 Index ermöglicht die standardisierte und validierte Messung des prozentualen Anteils an DHA und EPA in Erythrocyten (Zielbereich 8–11 %), der repräsentativ ist für Omega-3-Spiegel anderer Gewebe. So wird der Omega-3-Fettsäure-Status einer Person verlässlich erfasst.

Der in aktuellen Interventionsstudien und ihren Metaanalysen nicht nachgewiesene positive Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die Herzgesundheit ist meist auf Mängel in der Bioverfügbarkeit der Fettsäuren, das Ignorieren vorbestehender Spiegel sowie der großen Variabilität der Antwort der Spiegel zurückzuführen. Denn die Einnahme von EPA/DHA wirkt nur zusammen mit Fett und nicht – wie in Studien häufig praktiziert – mit einer Frühstücksmahlzeit, die meist wenig Fett enthält. Trotzdem: Vier von sechs Leitlinien empfehlen Omega-3-Fettsäuren in der Kardiologie.

Bei einer nachgewiesenen Unterversorgung von Omega-3-Fettsäuren sollten diese supplementiert werden. Sichere Einnahmegrenzen von EPA und DHA reichen bis 3 g/Tag (FDA) bzw. 5 g/Tag (EFSA).

Literatur: Harris WS, von Schacky C, Park Y. (2013): Standardizing Methods for Assessing Omega-3 Fatty Acid Biostatus. In: The Omega-3 Fatty Acid Deficiency Syndrome. McNamara RK ed., Nova Science Publishers



Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör
MEDIKUM Kassel
Kurfürstenstraße 10–12
34117 Kassel
E-Mail: prof.kloer@yahoo.de

Einsatz von Colesevelam

- **Anionenaustauscher (Colestyramin, Colesevelam) bilden mit Gallensäuren nicht resorbierbare Komplexe, was die Cholesterinausscheidung erhöht**
- **Colesevelam kommt für Hoch-Risikopatienten und bei Familiärer Hypercholesterinämie (FH) in Frage, wenn trotz Statinen und/oder Ezetimib die Zielwerte nicht erreicht werden**
- **Gallensäurebinder können die Einnahme von Statinen ergänzen, wenn Statin-unverträglichkeiten vorliegen**

Prinzipiell sind zwei Mechanismen bekannt, wie intestinal wirksame Substanzen ihre Funktionen entfalten. Zum einen wird die Cholesterinresorption gehemmt: Ezetimib hemmt die Cholesterinresorption in den Enterozyten und Pflanzensterole/-stanole inhibieren kompetitiv den Cholesterineinbau in Mizellen, sodass weniger Cholesterin an den Bürstensaum gelangt. Zum anderen wird die Gallensäureresorption moduliert – etwa durch bestimmte Ballaststoffe (Plantago, Pektin) oder Colestyramin/Colestipol bzw. Colesevelam. Anionenaustauscher wie Colestyramin oder Colesevelam bilden mit Gallensäuren Komplexe. Da Gallensäuren aus Cholesterin synthetisiert werden, wirkt sich dies cholesterinsenkend aus.

Bis zur Einführung der Statine Mitte der 1980er Jahre waren die „klassischen“ Gallensäurebinder Colestyramin und Colestipol die LDL-cholesterinsenkenden Mittel der Wahl. Sie zeigten nachweislich gute Effekte bei der LDL-Senkung. Beispielsweise konnte die Gabe von 24 g Colestyramin zu einem Rückgang der Gesamtcholesterinkonzentration um 8,5 % und zu einer Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration um 12,6 % führen. Dadurch sank die Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen signifikant. Problematisch waren jedoch bei etwa 30 % der Patienten die häufigen Nebenwirkungen wie Obstipation und Blähungen. Neben Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten war häufig auch die Akzeptanz der Medikamente durch die Pulverform und den sandig-fischigen Geschmack eingeschränkt.

Gallensäurebinder wie Colesevelam kommen für Patienten in Betracht, die ihre Zielwerte trotz Statineinnahme und/oder Ezetimib nicht erreichen. Sie sind auch für Hoch-Risikopatienten bzw. Personen mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH) geeignet. Zudem können Gallensäurebinder bei Patienten, die bei Einnahme von Statinen an Nebenwirkungen leiden, sinnvoll eingesetzt werden. Betroffene, die keine systemischen Medikamente einnehmen, können ebenfalls von Gallensäurebindern profitieren. Als vorteilhaft hat sich erwiesen, dass Colesevelam durch seine chemische Struktur eine deutlich höhere Bindungskapazität für Gallensäuren aufweist und seine Einnahme wesentlich angenehmer ist als die seiner Vorgängerprodukte.



Prof. Dr. Peter Grützmacher
Medizinische Klinik II
AGAPLESION Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Straße 4
60431 Frankfurt
E-Mail: Peter.Gruetzmacher@fdk.info

Einsatz von Ezetimib und erste Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie

- **Statine sind das Mittel der Wahl zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte, aber mit zunehmender Dosis steigt das Risiko von Nebenwirkungen**
- **Ezetimib wirkt ebenfalls cholesterinsenkend bei wenigen Nebenwirkungen und Eignung auch für Kinder und Nierenkranke**
- **Die IMPROVE-IT-Studie erbrachte erstmals den Nachweis, dass eine lipidsenkende Therapie mit Ezetimib additiv zu einem Statin die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen reduziert**

Zur Therapie erhöhter Cholesterinspiegel sind Statine die Mittel der Wahl. Statine senken die LDL-Cholesterinwerte über zwei Wirkmechanismen: Sie hemmen das bei der Cholesterinsynthese geschwindigkeitsbestimmende Enzym (HMG-CoA-Reduktase) und steigern die Expression von LDL-Rezeptoren. Statine induzieren aber auch gegensätzliche Mechanismen: Sie erhöhen den PCSK9-Spiegel und führen zu einer vermehrten Cholesterinresorption aus dem Darm. Die Statin-induzierte Hoch-Regulation von PCSK9 ist eine mögliche Erklärung dafür, dass die lipidsenkende Wirkung teilweise selbstbegrenzend ist. Bei hohen Dosierungen sollte auch bedacht werden, dass mit zunehmender Statindosis das Risiko für einen Anstieg der Leber-Transaminasen und der Muskeltoxizität steigt.

Auch Ezetimib (Wirkstoff Ezetrol) wirkt cholesterinsenkend. Insbesondere in Kombinationstherapie mit Statinen wird der LDL-Cholesterinzielwert durch Ezetimib deutlich häufiger erreicht als unter einer Statin-Monotherapie. Positiv hervorzuheben sind bei der Einnahme von Ezetimib die wenigen Nebenwirkungen, außerdem eignet es sich auch für Kinder und Nierenkranke. Die Studienlage zur Wirkung von Ezetemib auf die Intima-Media-Dicke IMT ist allerdings uneinheitlich. Bis auf die SHARP (Study of Heart and Renal Protection)-Studie liegen dazu keine Endpunktstudien vor.

Bei der IMPROVE-IT-Studie (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) wurden 18.000 Hochrisiko-Patienten nach akutem Koronarsyndrom randomisiert und prospektiv über 6 Jahre (median) beobachtet. Die mittlere LDL-Cholesterinkonzentration lag zum Ausgangszeitpunkt bei 95 mg%. Bei Patienten, die eine alleinige Gabe von Simvastatin (40 mg/d) erhielten, sank der LDL-Wert auf 70 mg% ab. Dagegen führte eine kombinierte Therapie von Simvastatin (40 mg/d) und Ezetimib (10 mg/d) zu einer deutlich niedrigeren LDL-Cholesterinkonzentration von 53 mg%. Die Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse lag bei 6,4 %. Sowohl die Inzidenz von Herzinfarkten (13,1 % Ezetimib + Simvastatin vs. 14,8 % Simvastatin) als auch die von ischämischen Schlaganfällen (3,4 % Ezetimib + Simvastatin vs. 4,1 % Simvastatin) wurde durch die Kombinationstherapie jeweils signifikant gesenkt.

Bei einem in vielen kardiovaskulären Studien genutzten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall) ergab sich eine signifikante relative Reduktion um 10 % durch die Kombination von Ezetimib und Simvastatin (20,4 % vs. 22,2 %). Damit wurde erstmals der Nachweis erbracht, dass eine lipidsenkende Therapie mit einem Nicht-Statine additiv zu einem Statine die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen reduziert.

Zur medikamentösen Therapie einer schweren Hypercholesterinämie sollten Statine in einer maximal verträglichen Dosis (optimal: 40 mg/d Rosuvastatin oder 80 mg/d Atorvastatin bzw. die maximal zugelassene Tagesdosis eines anderen Statins) zusammen mit einer Kombination aus Ezetimib (10 mg/d) und ggf. einem Anionenaustauscher (in maximal verträglicher Dosis zu den Mahlzeiten, optimal 24 g Cholestyramin, 30 g Colestipol oder 3,75 g Colesevelam/d) verordnet werden.

Impressum

Redaktion

Dr. Gunda Backes, Nutricomm – Nutrition & Communication, Kleinmachnow

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Mörfelder Landstraße 72

60498 Frankfurt a. M.

Tel.: 069-96 36 52-18

E-Mail: info@lipid-liga.de

Internet: www.lipid-liga.de

April 2015