

## 1.3 Der Fettstoffwechsel

Im Stoffwechsel der Lipoproteine werden ein exogener und ein endogener Abbauweg unterschieden. Hinzu kommt das sogenannte Cholesterol-Rücktransportsystem. Der komplexe Fettstoffwechsel findet vor allem in Leber, Darm sowie Muskulatur und Fettgewebe statt, wobei die Leber der zentrale Ort für den Auf- und Abbau der Blutfette ist.

### 1.3.1 Exogener Fettstoffwechsel

Der exogene Fettabbauweg umfasst die Prozesse, deren Endprodukte direkt aus den Bestandteilen der aufgenommenen Nahrung gebildet werden (siehe Abb.1.4 und 1.5). Nahrungsfette müssen, bevor sie dem Körper zur Verfügung stehen, zunächst emulgiert, verdaut und resorbiert werden. Bereits im Mund und Magen beginnt die Fettverdauung und setzt sich im Dünndarm fort. Lipasen werden für die Fettverdauung freigesetzt und spalten Fettsäuren unterschiedlicher Länge von den Triglyceriden der aufgenommenen Nahrung ab. Freie Fettsäuren, Glycerin sowie Mono- und Diglyceride werden dann von den Dünndarmzellen resorbiert. Kurz- und mittelkettige Fettsäuren gelangen unverändert und schnell über die Pfortader in die Leber. Dagegen entstehen aus den längerkettigen Fettsäuren und Glycerin nach der Resorption in die Dünndarmzellen wieder Triglyceride, die gemeinsam mit Cholesterol in Chylomikronen transfertiert werden. Die gebildeten Chylomikronen gelangen über die Lymphe in den venösen Blutkreislauf und dann zur Leber. Auf dem Weg dorthin ermöglicht die Lipoproteinlipase (LPL) im Gefäßendothel des Fettgewebes und der Muskulatur den lipolytischen Abbau der Triglyceride und die Freisetzung von Fettsäuren für Energiegewinnung und -speicherung. Die verbleibenden cholesterolreichen Chylomikronen-Remnants werden in die Leber aufgenommen und verstoffwechselt.

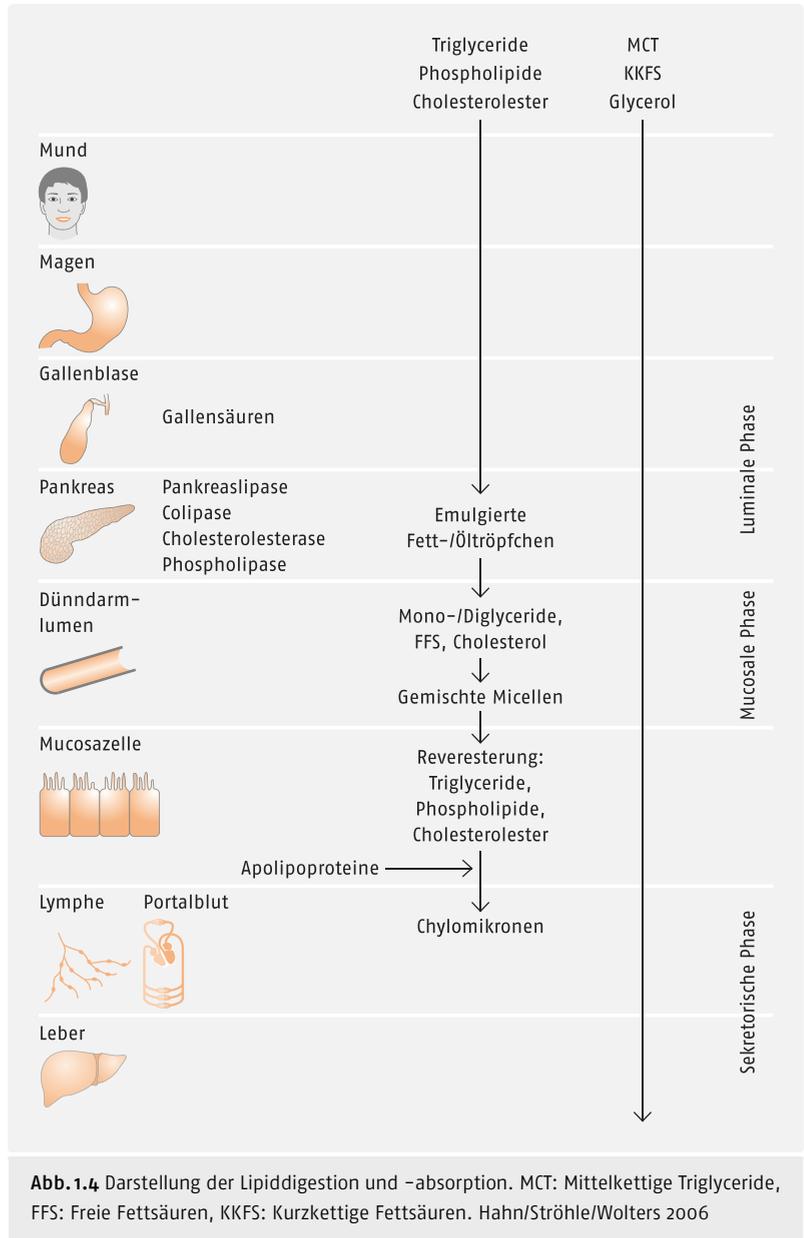
### 1.3.2 Endogener Fettstoffwechsel

Im endogenen Stoffwechselweg werden die körpereigenen Lipoproteine hepatischen Ursprungs um- und abgebaut (siehe Abb.1.5). Das von der Leber sezernierte VLDL enthält vor allem Cholesterol und Triglyceride, deren Abbau durch die Lipoproteinlipase in den Blutgefäßen zu VLDL-Remnants führt. Sie werden auch als IDL bezeichnet, enthalten nun weniger Triglyceride und sind cholesterolreich. Diese können wieder von der Leber aufgenommen werden. Zum überwiegenden Teil werden sie in den Blutgefäßen in LDL umgewandelt. LDL, triglyceridarm und cholesterolreich, gelangt dann für die Versorgung mit Cholesterol und anderen fettlöslichen Substanzen in die Gewebezellen, das restliche LDL zum Abbau in die Leber. Beide Wege sind durch LDL-Rezeptoren vermittelt. LDL wird beim Gesunden zu zwei Dritteln über diese LDL-Rezeptoren und der Rest über Scavenger-Rezeptoren abgebaut. Der Cholesterolbedarf der Zelle wird über die Zahl der LDL-Rezeptoren geregelt. Bei einem Überangebot

Das Cholesterol im Körper kommt aus zwei verschiedenen Quellen: endogenes Cholesterol stellt der Körper, v. a. unsere Leber, selbst her und exogenes Cholesterol wird mit der Nahrung aufgenommen. Beide „Arten“ Cholesterol bestimmen gemeinsam die Höhe des Cholesterolspiegels im Blut.

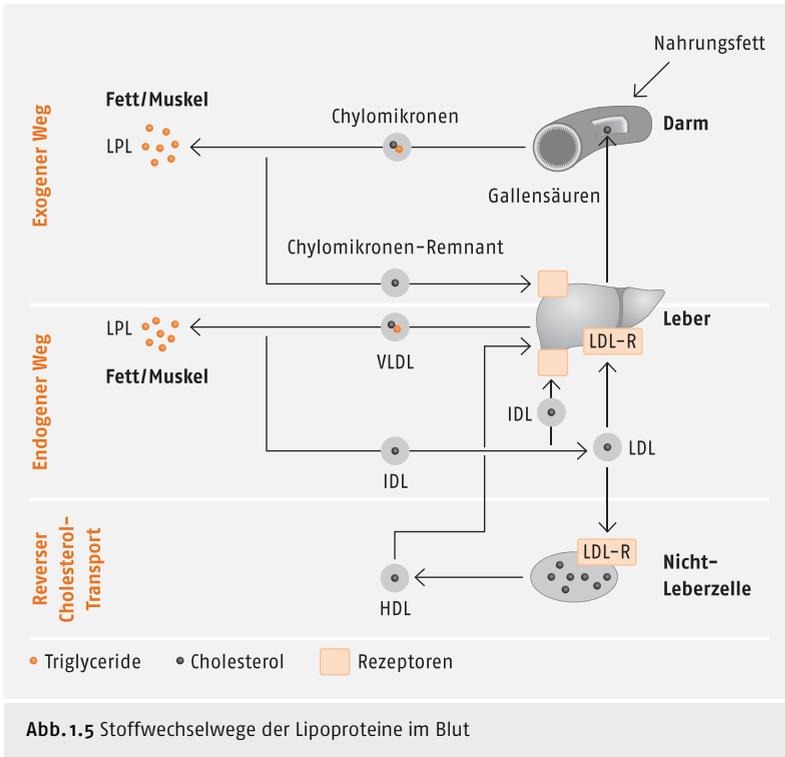
Mithilfe der Verdauungssäfte von Galle und Bauchspeicheldrüse wird das Cholesterol über den Darm aufgenommen.

Cholesterol wird über spezielle Aufnahmestellen, die so genannten Rezeptoren, in die Zellen eingeschleust. Ist die Menge Cholesterol zu groß, dann sind alle Rezeptoren besetzt und das Cholesterol kann nicht mehr verbraucht und abgebaut werden.



Ab bestimmten Serumkonzentrationen ändert sich der Abbau von LDL. LDL kann von Radikalen oxidativ verändert werden und wird dann nicht mehr als körpereigene Substanz erkannt, da es nicht mehr an die Rezeptoren passt.

wird die Rezeptorenanzahl herunter reguliert. Diese Rezeptoren sind sättigbar. Ab einem LDL-Spiegel von ca. 200 mg/dl erfolgt die Aufnahme in Zellen komplett über den (nicht sättigbaren) Scavenger Pathway. Scavenger-Rezeptoren



Die Bildung von Schaumzellen aus überladenen Makrophagen spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques. Durch die Ablagerungen werden die Gefäße innen rau und brüchig, ihr Durchmesser wird geringer und der Blutfluss erschwert.

sind u. a. auf Makrophagen lokalisiert, welche v. a. modifiziertes sdLDL und oxLDL aufnehmen.

Durch eine Überladung von Makrophagen mit Cholesterolestern wandeln sich diese in sogenannte Schaumzellen (foam cells) um, einem typischen Bestandteil der atherosklerotischen Plaques.

### 1.3.3 Reverser Cholesterolrücktransport (HDL-Stoffwechsel)

Während LDL die Zellen mit Cholesterol versorgt, stimuliert HDL die Cholesterolausscheidung aus den Zellen. Dies gelingt auch bei lipidangereicherten Makrophagen der Arterienwand.

Mit Aufnahme der Lipide verlieren die sog. naszenten HDL-Partikel ihre scheibchenförmige Struktur und werden kugelförmig (HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub>). Das mit HDL transportierte Cholesterol gelangt dann direkt oder als VLDL oder LDL zurück zur Leber (siehe Abb.1.5).

Sie ist das einzige Organ, das Cholesterol in größerem Umfang speichern und verarbeiten kann. Die Ausscheidung erfolgt mit der Galle als Cholesterol oder katabolisiert als Gallensäuren über den Fäzes.

HDL hat eine Schutzfunktion – überschüssiges Cholesterol wird vor allem über die Leber abgebaut und dann ausgeschieden. HDL transportieren Cholesterol von den Geweben und Gefäßwänden zurück zur Leber.

Eine hohe Konzentration an HDL ermöglicht den Abtransport von Fett aus dem Blut oder Organen. Er steht für eine gute und effektive »Cholesterolentsorgung«.

sorgung zu beobachten. Bei nachgewiesenen verminderten Serumspiegeln ( $< 2,0 \text{ mg/l}$ ) kann eine Substitution von Coenzym  $Q_{10}$  mit  $2\text{--}10 \text{ mg/kgKG}$  täglich zu den Mahlzeiten eingenommen, empfohlen werden. In der Apotheke kann bei abgeklärten Muskelbeschwerden, bei Erschöpfung und verminderter Leistungsfähigkeit auf einen möglichen Nutzen der zusätzlichen  $Q_{10}$ -Einnahme hingewiesen werden.

### Kontraindikationen

In der Schwangerschaft und Stillzeit sind alle Statine kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden bzw. darüber aufgeklärt sein, dass die Arzneimittel dann nicht eingenommen werden dürfen.

Bei bestehender Myopathie sind sie ebenfalls kontraindiziert. Alle Statine dürfen bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen bereits eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Eintreten einer Schwangerschaft müssen Statine umgehend abgesetzt werden und mit der Behandlung für die Dauer der Schwangerschaft und Stillzeit pausiert werden.

Ezetimib hemmt einen speziellen Transporter, der die Aufnahme von Cholesterin und pflanzlichen Sterinen aus dem Darm vermittelt. Es bewirkt, dass weniger Cholesterin aus der Nahrung und auch körpereigenes Cholesterin vom Darm in den Blutkreislauf gelangen. Die Leber nimmt daraufhin mehr Cholesterin aus dem Blut auf. Der LDL-Spiegel sinkt.

Essen Sie zu Hause Lebensmittel, die sogenannte Phytosterine enthalten und den Cholesterinspiegel senken? Deren Wirkung wird durch das Arzneimittel aufgehoben.

## 4.3 Beratung bei der Abgabe von Cholesterin-Resorptionshemmern

### 4.3.1 Wirkungsweise

Ezetimib ist ein selektiver Cholesterin-Resorptionshemmer. Die Substanz wird in Dünndarm und Leber zum aktiveren Glucuronid metabolisiert und gelangt dann mit der Galle wieder in den Darm (enterohepatische Rezirkulation). Dort hemmt sie das Niemann-Pick C 1 like 1-Protein (NPC 1L 1), einen spezifischen Transporter für die Resorption von Cholesterin und pflanzlichen Sterinen.

Es senkt so die Aufnahme von endo- und exogenem Cholesterin aus der Nahrung und aus der Galle. Die Leber reagiert auf verminderte Resorption des Cholesterins aus dem Darm mit einem kompensatorischen Anstieg der Cholesterin-Synthese, so dass sich bei ca. halbiertes Resorption eine LDL-Reduktion um bis zu 20 % erreichen lässt.

Ezetimib senkt das Gesamtcholesterin und LDL und erhöht das HDL gering.

### 4.3.2 Handelspräparate und Indikationen

Ezetimib ist eine Therapieoption, wenn die Wirkung eines Statins allein ungenügend ist. Es wird in der Regel zusammen mit Statinen angewendet, um deren LDL-senkende Wirkung zu verstärken. Ein kombiniertes Fertigarzneimittel ist im Handel (Inegy®). Als Monotherapie kann es dann gegeben werden, wenn Statine ungeeignet sind oder nicht vertragen werden. Die Einnahme erfolgt immer begleitend zu einer Diät.

Belege für einen positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einer Monotherapie stehen noch aus. Unklar ist auch, ob die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu einem Statin die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-

Tab. 4.6 Cholesterol-Resorptionshemmer und ihre Indikationen

Handelspräparat®	Wirkstoff	Indikation
Ezetrol® 10 mg Tabletten	Ezetimib	Bei primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterolämie in Kombination mit einem Statin, wenn Therapie mit dem Statin allein nicht ausreicht – Monotherapie nur wenn Statin ungeeignet oder unverträglich ist, Phytosterinämie (homozygote familiäre Sitosterinämie), für Kinder ab 10 Jahren (Jungen mindestens im Tanner Stadium II, Mädchen frühestens 1 Jahr nach der ersten Menstruation)
Inegy®	Ezetimib und Simvastatin*	Bei primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterolämie und gemischter Hyperlipidämie, wenn Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht oder wenn Patient bereits mit Statin und Ezetimib behandelt wird, homozygote familiäre Hypercholesterolämie, für Kinder ab 10 Jahren (Jungen mindestens im Tanner Stadium II, Mädchen frühestens 1 Jahr nach der ersten Menstruation)

\*Simvastatin mit 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg

Erkrankungen reduzieren kann oder ob der Effekt, trotz effektiverer LDL-Senkung allein auf der Statinwirkung beruht.

### 4.3.3 Dosierung und Einnahmehinweise

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg täglich. Die Tablette kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme zu jeder Tageszeit eingenommen werden.

Wird Ezetimib zusätzlich zu einem Statin gegeben, um die LDL-Werte effektiver zu senken, sollte unter Beachtung der Dosieranleitung des Statins dessen übliche Anfangsdosis gewählt bzw. die bereits eingenommene Dosis beibehalten werden.

Da das Kombinationspräparat Simvastatin enthält, wird es aufgrund der gesteigerten endogenen Cholesterol-Synthese in der Nacht am Abend als Einmaldosis eingenommen. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen, wobei die Tabletten nicht geteilt werden dürfen. Die übliche Dosis liegt bei 10 mg/20 mg oder 10 mg/40 mg. Eine Simvastatin-Dosis von 80 mg ist Patienten mit schwerer Hypercholesterolämie und mit hohem kardiovaskulärem Risiko vorbehalten.

 Der Wirkstoff Ezetimib verstärkt die Wirkung von Simvastatin auf das LDL-Cholesterol.

 Nehmen Sie täglich eine Tablette, am besten immer um die gleiche Tageszeit ein. Dies kann unabhängig von den Mahlzeiten geschehen.

 Der Arzt hat Ihnen ein Medikament verordnet, das zwei Wirkstoffe enthält. Beide tragen dazu bei, Ihr schlechtes Cholesterol im Blut effektiv zu senken. Nehmen Sie eine Tablette täglich am Abend vor dem Schlafengehen. Die Tablette darf nicht geteilt werden.

Als Nebenwirkungen können Störungen im Magen-Darm-Bereich oder Müdigkeit auftreten. Wenn Sie ungewohnte Schmerzen Ihrer Muskulatur bemerken, teilen Sie dies zügig Ihrem Arzt mit.

Das Arzneimittel wirkt im Darm. Es bindet dort Gallensäuren, die dann ausgeschieden werden. Für die Herstellung der Gallensäuren benötigt die Leber Cholesterin, das sie nun vermehrt aus dem Blut entfernt. Dort sinkt der LDL-Cholesterin-Spiegel.

### 4.3.4 Neben-, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

#### Nebenwirkungen

Als häufige Nebenwirkungen treten unter einer Monotherapie gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz) und Fatigue auf. Patienten sollten über das, wenn auch sehr geringe Myopathie-Risiko aufgeklärt werden. Ezetimib sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach gallensäurenbindenden Medikamenten (Anionenaustauscher) eingenommen werden.

#### Wechselwirkungen

Überwacht werden muss die gleichzeitige Therapie mit Ciclosporin und Antikoagulantien. In Kombination mit Simvastatin müssen zusätzlich dessen Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka berücksichtigt werden (siehe Tab. 4.5).

#### Kontraindikationen

Während der Stillzeit darf Ezetimib nicht, während der Schwangerschaft nur wenn es unbedingt erforderlich ist, angewendet werden.

## 4.4 Beratung bei der Abgabe von Anionenaustauschern

### 4.4.1 Wirkungsweise

Colestyramin und Colesevelam werden nach oraler Gabe nicht resorbiert und binden im Darmlumen irreversibel Gallensäuren, welche dann mit den Fäzes ausgeschieden werden. Gallensäuren werden während der Verdauung in den Darm sezerniert und gelangen zum überwiegenden Teil (> 95 %) durch Rückresorption über den enterohepatischen Kreislauf wieder zur Leber.

Die Arzneistoffe unterbrechen diese enterohepatische Rezirkulation und erhöhen die Ausscheidung der Gallensäuren. Dadurch muss die Leber für die Neusynthese von Gallensäuren mehr Cholesterin aufnehmen. Zusätzlich steigt durch die Abnahme der intrazellulären Cholesterinkonzentration in der Leber die Zahl der LDL-Rezeptoren an, wodurch mehr LDL aus dem Blut in die Leber aufgenommen wird. Bei üblicher Dosierung kann durch Colestyramin-Gabe eine Senkung der Serumspiegel von Cholesterin und LDL um bis zu 30 % erreicht werden, bei Colesevelam ist diese geringer. Beide Wirkstoffe können die VLDL-Synthese steigern, was einen Anstieg der Triglyceride zur Folge haben kann.

### 4.4.2 Handelspräparate und Indikationen

Die Anionenaustauscherharze gehören zu den ältesten lipidsenkenden Arzneistoffen. Colestyramin wurde erstmals 1968 zugelassen. Die Wirkstoffe sind Statine in Wirksamkeit und Verträglichkeit unterlegen und gelten als Reserve-