

Die Herausgeber freuen sich, mit diesem Supplementband einen umfassenden Überblick in deutscher Sprache über die Literatur zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen vorlegen zu können. Wir danken allen Mitgliedern der Projektgruppe Prävention der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und den Kollegen der weiteren beteiligten Fachgesellschaften für ihr unermüdliches Engagement und die lebhaften, teils kontroversen Diskussionen, die zu einem vertieften Verständnis und letztlich zu einem Konsens geführt haben.

Alle Autoren hoffen, dass die zusammenfassende Darstellung der Hintergründe zu einer verstärkten Anwendung dieser Empfehlungen zur Prävention in der Praxis führt. Hier gibt es noch erhebliche Verbesserungsmöglichkeiten, denn nationale und internationale Erfahrungen haben gezeigt, dass die Umsetzung auch zweifelsfrei etablierter Empfehlungen noch nicht im erwünschten Umfang erfolgt und dadurch das medizinische Ergebnis verschlechtert wird. Die Gründe hierfür zu analysieren und Strategien für eine bessere Umsetzung zu entwickeln, werden wichtige Aufgaben in der Zukunft sein, auch um den weiter zu erwartenden Anstieg der Ausgaben im Gesundheitsbereich zu begrenzen.

Die zusammenfassende Darstellung der wissenschaftlichen Hintergrund-Informationen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in diesem Supplementband wurde durch die freundliche Unterstützung folgender Firmen ermöglicht, die auf Auswahl der Themen und auf die Inhalte keinerlei Einfluss genommen haben: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin-Chemie AG, Pfizer Pharma GmbH, Servier Deutschland GmbH, Takeda Pharma GmbH und Fujisawa Deutschland GmbH. Ihnen gebührt unser herzlicher Dank!

Bedanken möchten wir uns auch bei Herrn Prof. G. Arnold von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der dieses Projekt von Anfang an gefördert hat. Unser Dank gilt ebenso Herrn Prof. H.-J. Becker von der Deutschen Herzstiftung für seine Unterstützung, die die Fertigstellung des Supplementbandes beschleunigt hat.

Frau Ibkendanz und Frau Dr. Gasser vom Steinkopff Verlag sei für ihre verständnisvolle und immer freundliche Beratung gedankt.

Wenn dieser Supplementband Anregungen gibt und als Referenzquelle einen kleinen Beitrag zur Verbesserung der Prävention in Deutschland leistet, sind die Autoren für ihre Arbeit reichlich belohnt.

Bad Krozingen und Leipzig im September 2005

Helmut Gohlke
Gerhard Schuler

H. Gohlke
G. Schuler

Empfehlungen zur Prävention und evidenzbasierte Medizin

Einleitung

Atherosklerotische Gefäßerkrankungen im Allgemeinen und die koronare Herzerkrankung im Besonderen sind in Europa und in Deutschland die wichtigsten Ursachen für vorzeitigen Tod, Verlust der Leistungsfähigkeit und Verminderung der Lebensqualität [29]. Ihre Häufigkeit liegt in Deutschland höher als in vielen anderen westeuropäischen Ländern, obwohl es sich in hohem Maß um vermeidbare Erkrankungen handelt [9].

Bei konsequenter Umsetzung der Empfehlungen zur Prävention alleine zu den Lebensstilaspekten Rauchen, Ernährung, Gewicht und körperliche Aktivität könnten bereits etwa die Hälfte der atherosklerotischen Erkrankungen in unserem Land vermieden werden. Die Empfehlungen zur Prävention von Herz- und Gefäßerkrankungen sollten deshalb auch als Anregung dienen, die wichtigsten Risikofaktoren für diese Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung zu reduzieren [10].

Das Ziel dieser Zusammenfassung der Literatur zum Thema Prävention soll es sein, das Bewusstsein für Prävention bei Ärzten zu stärken, um die Bevölkerungslast an kardiovaskulären Erkrankungen durch eine Verminderung der Risikofaktoren zu reduzieren. Die einzelnen Artikel versuchen, den derzeitigen Kenntnisstand der Risikoverminderung unter Berücksichtigung der neueren Entwicklungen zusammenfassend darzustellen und in knapper Form die wissenschaftlichen Hintergründe für diese Empfehlungen zu skizzieren. Der Interessierte wird eine ausführlichere Darstellung einzelner Aspekte in der zitierten Literatur finden. Wir hoffen damit die Beratung und Führung von Patienten mit Risikofaktoren zu erleichtern.

Die Zusammenfassung der sich daraus ergebenden Empfehlungen als Positionspapier auf 2 Seiten kann als Gedächtnisstütze oder „Checkliste“ für die wichtigsten Maßnahmen zur Risikoverminderung benutzt werden. Auch soll dieses Positionspapier dazu beitragen, Maßnahmen, deren Nutzen nicht erwiesen ist, zu vermeiden.

Prof. Dr. H. Gohlke (✉)
Klinische Kardiologie II
Herz-Zentrum Bad Krozingen
Südring 15
79185 Bad Krozingen, Germany
Tel.: +49-76 33/40 27 01
E-Mail: helmut.gohlke@herzzentrum.de

Prof. Dr. G. Schuler
Innere Medizin/Kardiologie, Herzzentrum
Universitätsklinikum Leipzig
Strümpellstraße 39
04289 Leipzig, Germany
Tel.: +49-3 41/8 65 14 28
Fax: +49-3 41/8 65 14 61
E-Mail: schug@medizin.uni-leipzig.de

Definition des Begriffs „Prävention“

Es gibt eine Diskrepanz zwischen der wissenschaftlichen und der WHO-Definition der Begriffe Primär- und Sekundärprävention und dem in der Kardiologie üblichen Gebrauch. Der Begriff Primärprävention wird hier in dem in der Kardiologie üblichen Sinn als Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen oder Verhinderung des Entstehens der Atherosklerose gebraucht und nicht im epidemiologischen Sinn als Verhinderung der Entstehung von Risikofaktoren. Entsprechend wird der Begriff Sekundärprävention als das Ausschalten oder die Verminderung von Risikofaktoren bei dokumentierter Atherosklerose ver-

standen (und nicht als das Ausschalten von Risikofaktoren vor dem Eintreten von Ereignissen). Die Übergänge zwischen Primär- und Sekundärprävention sind fließend. Dennoch haben Personen mit dokumentierter Gefäßerkrankung ein mehrfach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Der Begriff der Sekundärprävention hat deshalb auch didaktische Bedeutung: Bei Patienten mit Atherosklerose ist für die Prävention keine Risikostratifikation notwendig; Hier sollte in jeder Hinsicht versucht werden, eine optimale Einstellung aller Risikofaktoren mit niedrigeren Zielwerten zu erreichen als dies bei Patienten ohne Atherosklerose sinnvoll erscheint. In der Primärprävention hingegen ist vor dem Einsatz einer medikamentösen Therapie eine Risikostratifikation mit Abschätzung des zu erwartenden Behandlungserfolgs sinnvoll.

Zielgruppe für das Positionspapier

Die Empfehlungen richten sich an niedergelassene Allgemeinärzte(innen), Internisten oder Kardiologen, die für die ambulante Beratung und Führung des Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren verantwortlich sind. Die ärztliche Tätigkeit in der Praxis ist nur in geringem Umfang auf die Prävention ausgerichtet und orientiert sich ganz wesentlich an dem Patienten, der wegen Beschwerden die Arztpraxis aufsucht. Eine auf Prävention ausgerichtete Beratung – evtl. noch unaufgefordert vom Arzt gegeben – ist sicherlich in unserem Gesundheitssystem die Ausnahme und wird auch nur in sehr begrenztem Umfang honoriert. Eine Risikoberatung sollte bei allen Patienten erfolgen, insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen, die eine Arztpraxis aufsuchen, unabhängig von dem aktuellen Anlass oder dem Gesamtrisiko.

Hier ist eine erhebliche Möglichkeit gegeben, Krankheit und persönliches Leid zu verhindern. Die einzelnen Kapitel zur Prävention wollen hier Anregungen geben, präventive Maßnahmen auch in der Familie des Patienten zur Sprache zu bringen, um auf diese Weise einen zusätzlichen Beitrag zur Verminderung der Bevölkerungslast an atherosklerotischen Erkrankungen zu leisten.

Positionspapiere und evidenzbasierte Medizin

Das Bestreben, die Behandlung eines Patienten nach dem besten Wissensstand durchzuführen, ist schon immer ein Anliegen des Arztes gewesen. Der Maßstab, an welchem sich der beste Wissensstand heute orientiert, ist jedoch durch prospektive, randomisierte und häufig multizentrische Studien nachvollziehbarer

und objektiver geworden als dies bei Lehrmeinungen führender Autoritäten in der Vergangenheit der Fall war. Gleichzeitig sind die Anzahl der Studien und der Wissenszuwachs zu jedem einzelnen Aspekt der Prävention exponentiell gestiegen, nicht zuletzt durch internationale und multizentrisch durchgeführte Studien. Auf den ersten Blick widersprüchliche Ergebnisse sind für den nicht intensiv mit der Materie vertrauten und mit Patientenversorgung und häufig bürokratischen Arbeiten bereits überlasteten Arzt nicht immer ohne weiteres zu erklären. Hier liegt für das Positionspapier eine wichtige Aufgabe, dem praktizierenden Arzt eine ausgewogene und bezüglich der Beweislage klare Empfehlung zu geben.

Wegen der inhärenten Schwierigkeiten, den Lebensstil umzustellen, sind prospektive randomisierte Endpunktstudien zum Einfluss des Lebensstils auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit oder die Todesrate sehr selten. Andererseits ist wegen der epidemiologischen Evidenz eine prospektive randomisierte Endpunktstudie zu den Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel nicht durchführbar und auch ethisch nicht zu vertreten. Dementsprechend leitet sich ein großer Teil der Empfehlungen aus epidemiologischen Beobachtungsstudien ab, die jedoch, wenn sie konsistent und reproduzierbar sind, auch als Grundlage für eine Klasse-I-Empfehlung dienen können.

Die Empfehlungen werden unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Erkenntnislage und der Expertenmeinung in 3 Klassen eingeteilt [8]:

1. Eine Klasse-I-Empfehlung wird gegeben, wenn die Beweislage und/oder allgemeine Übereinstimmung besagen, dass eine bestimmte Maßnahme oder Behandlung nützlich und effektiv/wirksam ist.
2. Eine Klasse-II-Empfehlung wird gegeben, wenn die Beweislage widersprüchlich ist und/oder unterschiedliche Auffassungen bestehen, ob eine bestimmte Maßnahme oder Behandlung nützlich und effektiv/wirksam ist.
 - Bei einer Klasse-IIa-Empfehlung befürwortet die überwiegende Beweislage/Expertenmeinung Nützlichkeit und Effektivität.
 - Bei einer Klasse-IIb-Empfehlung sind die Nützlichkeit und die Effektivität weniger gut durch Beweislage oder Expertenmeinung abgesichert.
3. Eine Klasse-III-Empfehlung wird gegeben, wenn die Beweislage und/oder allgemeine Expertenmeinung besagen, dass eine bestimmte Prozedur oder Behandlung nicht nützlich und wirksam ist und in einigen Fällen schädlich sein kann.

Die *Beweiskraft* kann je nach den zugrunde liegenden Studien unterschiedlich eingeschätzt werden als

- Stark (A), wenn die Beweislage durch Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien mit großen Patientenzahlen gesichert ist;

- Mäßig stark (B), wenn die Beweislage durch eine begrenzte Anzahl randomisierter Studien mit kleineren Patientenzahlen oder durch sorgfältige Analysen von nicht randomisierten Studien oder Beobachtungsregistern gekennzeichnet ist;
- Schwach (C), wenn Expertenkonsens die Grundlage für die Empfehlungen war.

Die Studien sind in der Regel prinzipielle Fragen angegangen und können nicht immer Antworten auf klinisch wichtige Fragen geben. Deshalb gibt es nicht für alle Risikokonstellationen und insbesondere nicht für die festgelegten Zielwerte randomisierte Studien.

Anwendbarkeit der Empfehlungen in der Praxis

Therapieempfehlungen sollen die Behandlung nach dem derzeitigen Wissensstand erleichtern. Sie reflektieren jedoch im besten Fall den wissenschaftlichen Stand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung und haben deshalb nur eine begrenzte Gültigkeitsdauer. In der Regel sind solche Empfehlungen für altersmäßige Extremgruppen, die nicht in prospektiven Studien untersucht wurden, aber zunehmend im klinischen Alltag eine wichtige Rolle spielen, weniger gut abgesichert. Auch für Frauen ist die Studienlage weniger gut, als man sich dies wünschen würde. Alle Studien zeigen jedoch, dass es bezüglich der kardiovaskulären Prävention zwischen Männern und Frauen nur graduelle, aber keine prinzipiellen Unterschiede gibt. Insofern sind die an Männern gewonnenen Erkenntnisse über die Prävention mit Vorsicht auch auf Frauen zu übertragen, sofern keine ausreichenden eigenständigen Daten über Frauen vorliegen [11].

Die Frage, ob ein gegebener Patient genügend Ähnlichkeit mit den Studienpatienten hat, die den Empfehlungen zugrunde liegen, um die Anwendung für diesen Patienten sinnvoll erscheinen zu lassen, ist eine wichtige ärztliche Aufgabe, die in jedem Einzelfall überprüft werden muss. Auch aus diesem Grund wird die exakte Befolgung der Empfehlungen des Positionspapieres nicht zu einer „Kochbuch-Medizin“ führen.

Es ist zu hoffen, dass die Kurzfassung der Empfehlungen die Führung von Patienten mit Risikofaktoren erleichtert und dem behandelnden Arzt Anregungen gibt, Lebensstilfragen anzusprechen, auch wenn die aktuelle Beschwerdesituation dies nicht erfordern würde.

Die Autoren und Herausgeber hoffen, dass dieser Sonderband mit der ausführlicheren Darstellung der Hintergründe die Kenntnisse über die Bedeutung der Prävention vertieft und ihre Anwendung erleichtert. Die dargestellten Maßnahmen entsprechen der besten Interpretation der aktuellen Studienlage aus

der Sicht der Mitglieder der Projektgruppe und werden als eine Klasse-I- oder -IIa-Empfehlung angesehen.

Die Empfehlungen schließen 2 grundsätzlich unterschiedliche Aspekte einer Risikoreduktion ein: Eine Umstellung des Lebensstils und evtl. zusätzlich eine medikamentöse Therapie.

Die Lebensstilaspekte sollten stärker von der Gesundheitspolitik aufgegriffen und in Kindergärten und Schulen in größerem Umfang berücksichtigt werden [10], da ein lebenslanger gesunder Lebensstil frühzeitig im Kindesalter gebahnt wird. Gerade bei der nicht medikamentösen Beeinflussung der Risikofaktoren hat sich in den letzten Jahren die Datenlage über die Beeinflussung der Prognose stark verbessert. Darüber hinaus kann ein nebenwirkungsfreier Effekt erwartet werden.

Den meisten Erwachsenen sind die Zusammenhänge zwischen Lebensstil und kardiovaskulärem Risiko im Grund bekannt, und es bedarf in vielen Fällen nur eines kleinen Anstoßes, um eine Modifizierung des Lebensstils herbeizuführen. Deshalb ist der Aufwand, die für den Patienten relevanten Punkte wiederholt anzusprechen, außerordentlich lohnend, da eine Verbesserung der Prognose bei entsprechender Umsetzung gesichert erscheint (Klasse-I-Empfehlung).

Dennoch wird man nicht erwarten können, eine hochprozentige Compliance zu erreichen. Aber auch wenn nur 3 von 10 Patienten tatsächlich eine Lebensstilmodifikation vornehmen, ist dies als wirksame Intervention anzusehen. Der vom Arzt geäußerte Rat, das Rauchen aufzugeben, ist z. B. eine der wirksamsten und kostengünstigsten Interventionen in der Kardiologie, auch wenn nur ein kleiner Prozentsatz aufgrund dieses Ratschlags das Rauchen tatsächlich aufgibt.

Erstellung der vorliegenden Empfehlungen

Der Auftrag zur Erstellung der Empfehlungen zur kardiovaskulären Prävention wurde Ende 2001 vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie an Wissenschaftler und Ärzte in der Projektgruppe Prävention gegeben, die bereits an den überarbeiteten „*Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringern für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes*“ mitgearbeitet und damit ein ausgewiesenes wissenschaftliches Interesse an den Fragestellungen der Prävention hatten.

Diese Gruppe traf sich wiederholt, um ausgehend von den Empfehlungen zur Sekundärprävention die Empfehlungen zur Primärprävention zu erarbeiten. In jedem Fall konnte ein Konsens gefunden werden. Ein zusammenfassendes Positionspapier wurde im

Juni 2003 in der Zeitschrift für Kardiologie veröffentlicht [12].

Um eine breitere Akzeptanz und Gemeinsamkeiten mit anderen Gesellschaften, die sich mit der Behandlung kardiovaskulärer Patienten befassen, zu betonen und kontroverse Aussagen mit den jeweiligen fachbezogenen Leitlinien zu vermeiden, wurden je ein Mitglied des Vorstandes der Deutschen Hochdruckliga, der Lipidliga, der Adipositasgesellschaft und der Deutschen Diabetesgesellschaft in die Erarbeitung der einzelnen Kapitel einbezogen. Auch psychosoziale Aspekte wurden durch einen vom Deutschen Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) anerkannten Beitrag berücksichtigt [31].

Die vorliegende Darstellung baut auf vorhandenen Leitlinien auf und berücksichtigt u.a. die umfangreich dokumentierten Leitlinien der American Heart Association, aber auch anderer Gesellschaften über:

– Cholesterin [22]

Berücksichtigt wurden die Lipidsenkerstudien und Subgruppenanalysen basierend auf den klassischen Lipidsenkerstudien einschließlich pharmakökonomischer Analysen (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS) und die neuere Literatur seit dieser Zeit, einschließlich der Empfehlungen der AHA im Jahr 2004 [15].

Ferner Leitlinien oder Stellungnahmen zu

- Nikotinkonsum [1],
- Hypertonie [5, 6, 17],
- Ernährung:

AHA Dietary Guidelines und Stellungnahmen zu Ernährung [18], Alkohol und Herzerkrankung

[25] sowie neuere evidenzbasierte Übersichtsartikel [24]

– Körperlicher Aktivität:

American Heart Association Scientific Statements [7], AHA Science Advisory [26], American College of Sports Medicine Guidelines [2]

– Diabetes:

Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [4a], evidenzbasierte Diabetesleitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) [28], American Diabetes Association [3], AHA-Statement on Diabetes and Cardiovascular Disease [14], AHA Guidelines on the Primary Prevention of Stroke [13],

– Adipositas:

Deutsche Adipositasgesellschaft [16], Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults [23]

– Azetylsalizylsäure:

US Preventive Services Task Force [33]

– Prävention bei Frauen:

AHA Guidelines for Prevention of Cardiovascular Disease in Women [19, 21], AHA Scientific Statement on Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease [18], prospektive randomisierten Studien zur Hormonersatztherapie und zur Azetylsalizylsäureeinnahme bei Frauen (WHI, Wisdom) [27].

Weitere Referenzen sind in den einzelnen Beiträgen angegeben.

Literatur

1. Agency for Healthcare Policy and Research (2000) Treating tobacco use and dependence: US Department of Health and Human Services Public Health Services Report. US Government Printing Office, Washington, DC
2. American College of Sports Medicine (2000) ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription, 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md
3. American Diabetes Association (1999) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care [Suppl] 22:S5–S19
4. American Diabetes Association (1999) Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care [Suppl 1] 22:S32–S41
- 4a. De Backer G (Chairperson), Ambrosioni E, Borch-Johnson K et al (2003) Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European Heart Journal 24: 1601–1610
5. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft: (2003) Leitlinien der deutschen Hochdruck-Liga: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2003, Deutsche Hochdruckliga, Heidelberg, <http://www.hochdruckliga.info>
6. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology (2003) Guidelines for the management of Arterial Hypertension 2003. J Hypertension 21:1011–1053
7. Fletcher GF, Balady G, Blair SN et al (1996) Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation 94:857–862

8. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al (1999) ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 99:2829–2848
9. Gohlke H (2005) Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 130:38–43
10. Gohlke H (2005) Wege aus der Versorgungskrise in der kardiovaskulären Prävention. Polypill, Zuzahlung oder Anwendung von „evidence based medicine“. *Internist* 6:698–705
11. Gohlke H, Kübler W, Mathes P et al (2001) Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes. *Z Kardiol* 90:148–149
12. Gohlke H, Kübler W, Mathes P et al (2003) Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung; bearbeitet im Auftrag des Vorstandes durch die Projektgruppe Prävention. *Z Kardiol* 92:522–524
13. Goldstein LB, Adams R, Becker K et al (2001) Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Circulation* 103:163–182
14. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al (1999) Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134–1146
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al (2004) Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 110:227–239
16. Hauner H (federführend), Hamann A, Husemann B et al (2002) Evidenzbasierte Leitlinie – Adipositas: Prävention und Therapie der Adipositas. Deutsche Adipositasgesellschaft, Hamburg, <http://www.adipositas-gesellschaft.de/Leitlinien/Evidenzbasierte-Leitlinien-Adipositas.pdf>
17. Joint Natinal Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (1998) The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, Md. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; NIH Publication 98–4080
18. Krauss RM, Eckel RH, Howard B et al (2000) AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 102:2284–2299
19. Mosca L, Grundy SM, Judelson D et al (1999) Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC scientific statement consensus panel statement. *Circulation* 99:2480–2484
20. Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al (2001) Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104:499–503
21. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al (2004) Evidence-Based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 109:672–693 Systematische und gut gegliederte Übersicht zur Prävention, mit besonderem Schwerpunkt auf Prävention bei Frauen
22. National Cholesterol Education Program (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3140–421 (1121 Literaturangaben)
*** Umfassende Übersicht zu allen klinisch bedeutsamen Aspekten der Lipide in der Entstehung der Atherosklerose und deren Management*
23. National Institutes of Health (1998) Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res (Suppl)* 6:51S–209S
24. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD et al (2005) Diets and cardiovascular disease- an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 45:1379–1387
25. Pearson TA (1996) Alcohol and heart disease. *Circulation* 94:3023–3025
26. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ et al (2000) AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 101:828–833
27. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M et al (2005) A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352:1293–1304
28. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R et al (2002) Evidenzbasierte Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Deutsche Diabetesgesellschaft, Bochum, <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>
29. Simoons ML (2003) Cardiovascular disease in Europe: challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24:8–12
30. Stafford RS, Radley DC (2003) The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 41:56–61
31. Trappe H-J, Dietz R, Gottwik MG et al (2003) Editorial: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie der DGK. *Z Kardiol* 92:689–693
32. US Preventive Services Task Force (2002) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 136:157–160
33. US Preventive Services Task (2003) Clinical guidelines. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 139:51–55
34. White HD Willerson JT (2004) We must use the knowledge that we have to treat patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 109:698–700
35. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288:321–333

H. Gohlke
C. von Schacky

Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

Ab wann ist eine medikamentöse Prophylaxe sinnvoll?

Total risk for cardiovascular disease: when to start medical prophylaxis?

■ **Summary** Despite the epidemiological importance of coronary artery disease: cardiovascular events are rare from the individual viewpoint. There is considerable uncertainty when to start medical treatment. A given risk factor modification results in a relative risk reduction independent of the global risk. Therefore the global risk determines the absolute benefit of a preventive measure. The global risk can be estimated using different scoring systems. Using the global risk and the expected relative risk reduction, the number needed to treat (NNT) to avoid one event or cardiac death can be calculated. The NNT is a measure for the usefulness of a preventive intervention. A NNT of < 200 appears acceptable for primary prevention. This can be achieved with pharmacological preventive strategies if the global risk of 10 years is $\geq 20\%$. As age is one of the most important risk predictors the need for treatment at comparable risk factor constellations is age dependent. Risk stratification with estimation of the NNT is therefore important for the decision to treat or not to treat.

■ **Key words**
Primary prevention –
cardiovascular prevention –
total risk – risk stratification –
number needed to treat –
risc charts

■ **Zusammenfassung** Trotz der epidemiologischen Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen sind die Ereignisse – aus der Sicht des Individuums gesehen – relativ selten. Beim Einzelnen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung, aber mit Risikofaktoren, besteht oft eine große Unsicherheit, ab wann neben den Rat-schlägen zum Lebensstil auch Me-dikamente zur kardiovaskulären Prävention sinnvoll sind. Durch eine Risikofaktoren(RF)-Interven-tion lässt sich, unabhängig von der Gesamthöhe eines Risikos, eine relative prozentuale Risikoreduktion erreichen. Je höher das gesamte Risiko einer Person, das sich aus der Gesamtheit der RF ergibt, umso größer ist damit auch der absolute Nutzen, der aus einer wirksamen Intervention re-sultiert. Deshalb ist es hilfreich, das kardiovaskuläre Gesamtrisiko abzuschätzen. Dies kann mit un-terschiedlichen Risikoscores ge-schehen. Aus dem Gesamtrisiko und der relativen Risikoreduktion lässt sich die Anzahl der Perso-nen berechnen, die für 1 Jahr be-handelt werden müsste, um ein Ereignis oder einen Todesfall zu verhindern („number needed to treat“: NNT). Bei einer NNT < 200 kann eine positive Nutzen-Risiko-Relation für die Gabe von Medikamenten angenommen wer-den. Diese wird mit medikamen-

Prof. Dr. Helmut Gohlke (✉)
Klinische Kardiologie II
Herz-Zentrum Bad Krozingen
Südring 15
79189 Bad Krozingen, Germany
Tel.: +49-76 33 / 40 24 11
Fax: +49-76 33 / 40 28 55
E-Mail: helmut.gohlke@herzzentrum.de

Prof. Dr. Clemens von Schacky
Medical Park St Hubertus
Sonnenfeldweg 29
83707 Bad Wiessee, Germany
Tel.: +49-870 22/84 34 40
Fax: +49-870 22/84 34 35
E-Mail: vonschacky@medicalpark.de

tösen präventiven Strategien erreicht, wenn das 10-Jahres-Gesamtrisiko $\geq 20\%$ liegt. Analoges gilt wenn das kardiovaskuläre Todesrisiko nach dem ESC-Score in 10 Jahren 5% beträgt. Da das Alter einer der wichtigsten

Risikoprädiktoren ist, müssen vergleichbare RF-Konstellationen mit 55 Jahren behandelt werden, die mit 35 Jahren noch nicht behandlungsbedürftig erscheinen.

■ Schlüsselwörter

Primärprävention –
Kardiovaskuläre Prävention –
Gesamtrisiko –
Risikostratifikation –
„number needed to treat“ –
Risikocharts

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen werden in erheblichem Maß durch den Lebensstil in den westlichen Industrienationen begünstigt: Nikotinkonsum, fettreiche, ballaststoffarme, kalorienreiche Ernährung, geringe körperliche Aktivität, Übergewicht, Diabetes und erhöhter Alkoholkonsum können in prospektiven Beobachtungsstudien über 80% der kardiovaskulären Ereignisse erklären. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind deshalb in hohem Maß vermeidbar [6].

Die 3 klassischen RF Rauchen, Hypercholesterinämie und Hypertonie erklären alleine bereits über 50% der Herzinfarkte in Deutschland [10].

Das Ziel der kardiovaskulären Prävention ist es, Erkrankungen in der Zukunft und vorzeitige kardiovaskuläre Todesfälle zu verhindern. Kein Zweifel über die Indikation zur medikamentösen Prävention besteht bei Patienten nach Myokardinfarkt, mit abdominellem Aortenaneurysma, Karotisstenose $\geq 50\%$, Diabetes mellitus oder einem Ankle-brachial-Index (ABI) $\leq 0,9$. Diesen Indikatorerkrankungen ist gemeinsam, dass sie ein Risiko $\geq 20\%$ mit sich bringen, in den nächsten 10 Jahren ein gravierendes kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden.

Häufig ergibt sich auch bei kardial asymptomatischen Personen oder Patienten die Frage, ob neben der Ausschöpfung der nichtmedikamentösen Maßnahmen bereits eine mit potenziellen Nebenwirkungen belastete regelmäßige Medikamenteneinnahme gerechtfertigt ist. Denn trotz der epidemiologischen Bedeutung der kardiovaskulären Erkrankungen sind die Ereignisse – aus der Sicht des noch gesunden Individuums gesehen – relativ selten. Um Personengruppen mit einer überdurchschnittlichen Ereigniswahrscheinlichkeit zu identifizieren, ist eine Risikostratifizierung notwendig.

Konzept des globalen oder Gesamtrisikos

Das globale Risiko ist ein entscheidender Faktor für die absolute Wirkung der präventiven Intervention, weil eine bestimmte prozentuale Risikoreduktion unabhängig von der Gesamthöhe eines Risikos erreicht

wird. Je höher das globale Risiko einer Person, das sich aus der Gesamtheit der Risikofaktoren ergibt, umso größer ist damit auch der absolute Nutzen, der aus einer wirksamen Intervention resultiert.

Die Höhe des Gesamtrisikos kann z. B. mit Hilfe der Risikocharts der ESC [4, 13] oder auch mit den Daten der PROCAM-Studie [1] geschätzt werden.

„number needed to treat“ (NNT)

Die Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention besagen, dass eine medikamentöse Therapie ab einem erhöhten Gesamtrisiko von $>20\%$ in 10 Jahren oder $>20\%$ bis zum 60. Lebensjahr in Erwägung gezogen werden sollte [8]. Die Höhe des gesamten Risikos hat einen bedeutenden Einfluss auf die Anzahl von Patienten oder Personen, die für 1 Jahr behandelt werden müsste, um ein Ereignis zu verhindern: die „number needed to treat“ (NNT). Sie ergibt sich einerseits aus der erwarteten (spontanen) jährlichen Ereignisrate (z. B. 2%) und andererseits aus der Wirksamkeit der Intervention (z. B. Reduktion der Ereignisrate um 30%). Aus der daraus resultierenden jährlichen Reduktionsrate von 0,6% ergibt sich eine NNT von $100/0,6 = 166$.

Es ist jedoch keine objektiv wissenschaftlich belegbare Grenze für die NNT vorhanden, ab welcher eine Behandlung zwingend ist: Die Bereitschaft des Patienten, eine dauerhafte medikamentöse Therapie für einen kleinen Gesundheits- oder Überlebensvorteil durchzuführen, ist ebenso von entscheidender Bedeutung für die Einleitung der Therapie wie es die finanziellen Möglichkeiten des Patienten oder des Gesundheitssystems sind.

In noch stärkerem Umfang als in der kurativen Therapie wird der Patient zum mitbestimmenden Partner der Behandlung. Die Mitarbeit bei beschwerdefreien Personen ohne Krankheitsmanifestation – aber auch bei symptomatischen Patienten – langfristig aufrechtzuerhalten, ist schwierig [2, 5].

Der Grenzwert von 20% Risiko über 10 Jahre als Kriterium für den Einsatz einer medikamentösen Therapie kann auch unter Kostengesichtspunkten aus der Gesellschaftsperspektive (Berücksichtigung der indirekten und direkten Krankheitskosten) als

konservativ angesehen werden [12], zumal sich in jüngster Zeit in Deutschland die Kosten für die Lipidsenkung mit Statinen verringert haben.

Einzelne ausgeprägte Risikofaktoren

Häufig ergibt sich die Fragestellung, ob ein einzelner Risikofaktor, z. B. isoliert erhöhtes LDL-Cholesterin, behandlungsbedürftig ist. Auch hier kann eine Risikostratifikation hilfreich sein. Ein isoliert erhöhtes LDL-Cholesterin führt z. B. nach den PROCAM-Daten [1] bei einem 35-jährigen Mann zu einer Erhöhung des Gesamtrisikos für Herzinfarkt über 10 Jahre um etwa 75% (2,3 vs. 1,3%) im Vergleich zu altersgleichen Vergleichspersonen. Bei einer Senkung des LDL-Cholesterins auf 120 mg/dl würde die NNT nach den PROCAM-Daten etwa 580 betragen, ein Wert, der nicht attraktiv für eine Prävention erscheint. Bei einem 55-Jährigen mit identischen LDL-Werten und ebenfalls (bis auf das Alter) ohne weitere Risikofaktoren beträgt das globale Risiko dagegen etwa 10%, was dem durchschnittlichen Risiko der altersgleichen männlichen Bevölkerung entspricht. Hier wäre die errechnete NNT bei einer LDL-Cholesterin-Senkung auf 120 mg/dl etwa 128 – ein Wert, der durchaus im unteren Bereich dessen liegt, was in einer Primärpräventionsstudie wie WOSCOP [15] erreicht wurde und deutlich niedriger als in der AFCAPS/TexCAPS-Studie [9] – trotz des insgesamt nur durchschnittlichen Globalrisikos. Wenn also ein einzelner stark ausgeprägter Risikofaktor eliminiert werden kann, kann dies durchaus – beurteilt an der NNT – attraktiv sein.

Bei diesen Berechnungen sollte man sich jedoch einschränkend darüber im Klaren sein, dass es sich um Modellkalkulationen handelt, die nur einen ungefähren Anhalt hinsichtlich der Wirksamkeit der präventiven Maßnahme geben können. Es wird dabei angenommen, dass die Absenkung eines Risikofaktors eine ähnliche Auswirkung hat wie ein von vornherein auf dem erreichten Niveau liegender Risikofaktor. Diese Annahme kann zwar in gewissem Umfang für die Cholesterinsenkung gelten, ist aber für die Blutdrucksenkung zu optimistisch.

Globales Risiko und Behandlungsstrategien

In der kardiovaskulären Prävention sollten nicht nur Personen mit einzelnen stark ausgeprägten Risikofaktoren erfasst werden, sondern durch eine Risikostratifizierung auch Personen mit mehreren Risikofaktoren im mittleren Bereich als Risikopersonen

identifiziert werden. Dies ist sowohl mit den PROCAM-Daten als auch mit den Framingham-Daten als auch mit den Risikocharts der Europäischen Gesellschaft möglich.

Die PROCAM-Daten erlauben für Männer im mittleren Alter eine relativ zuverlässige Abschätzung des Risikos [1]. Für Alter, Geschlecht und die Risikofaktoren wird aufgrund der Bedeutung des einzelnen Faktors eine Anzahl von Punkten gegeben. Aus der Summe der Scorepunkte kann das kalkulierte Gesamtrisiko aus Tabellen abgelesen werden. Nicht berücksichtigt sind Übergewicht und körperliche Inaktivität, 2 Faktoren, die eine eigenständige Bedeutung als Risikofaktoren haben. Die Berechnung kann auch im Internet über www.chd-taskforce.de (Internetseite zur automatischen Bestimmung des 10-Jahres-Risikos für Herzinfarkt) durchgeführt werden.

Die PROCAM-Daten können mit gewisser Einschränkung auch auf postmenopausale Frauen <65 Jahren angewandt werden. Die Infarktsterblichkeit und damit wohl auch die Infarkthäufigkeit (hierfür liegen in Deutschland vorwiegend Daten aus der MONICA-Studie vor) ist in jeder Altersdekade oberhalb 50 Jahre mit etwa 1/3–1/4 derjenigen der altersgleichen Männer anzusetzen.

Auch aus den Daten der Framingham-Studie kann ein ähnlicher Score abgeleitet werden, wobei jedoch z. B. das LDL-Cholesterin, Triglyzeride und Familienanamnese nicht in die Berechnung eingehen. Der Framingham-Score führt für deutsche Personen häufig zu einer leichten Überschätzung des Gesamtrisikos [11], erlaubt aber ebenfalls eine Einstufung in niedriges, mittleres und hohes Risiko. In dem NCEP-treatment-panel wurde diese Überschätzung jedoch weitgehend korrigiert [14]. Der Framingham-Index ist ebenfalls im Internet unter www.chd-taskforce.de abrufbar.

Die neuen Risikocharts der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie beruhen auf prospektiven, europäischen Studien, die das Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse aufgrund von Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer Gefäßerkrankung abschätzen. Sie ermöglichen eine relativ einfache und anschauliche Einschätzung des Gesamtrisikos in niedrige, mittlere oder höhere Risikokategorien und geben dieses in % kardiovaskulärer Mortalität über die nächsten 10 Jahre an. Hierzu werden Geschlecht, Alter, Rauchen, Blutdruck und Gesamtcholesterin herangezogen. Wenn ein 10-Jahres-Risiko von 5% überschritten wird, liegt ein hohes – in der Regel behandlungsbedürftiges – Risiko vor. Dies entspricht in etwa dem 20%igen Herzinfarktrisiko, das in der vorigen Version der Risikocharts als Grenzwert für eine medikamentöse Therapie angesehen wurde.

Wegen der unterschiedlichen Ereignisrate in verschiedenen europäischen Ländern wurden Charts für

Niedrig- und Hochrisikoländer erarbeitet [4]. Deutschland wird als Land mit mittlerem Risiko eingeschätzt, spezifische Charts für Deutschland wurden publiziert [13]. Auch innerhalb Deutschlands gibt es deutliche Unterschiede in der Prävalenz der koronaren Herzkrankung [3], die später berücksichtigt werden könnten.

Keine der 3 genannten Möglichkeiten kann als umfassende Risikoabschätzung bezeichnet werden, da jeweils wesentliche Komponenten des kardiovaskulären Risikos wie Familienanamnese, körperliche Aktivität, Übergewicht, Ernährungsgewohnheiten, Diabetes usw. noch nicht oder nur sehr global berücksichtigt wurden. Alle genannten Methoden lassen es nur zu, für Personen ≤ 65 Jahre das kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen. Bei höherem Alter müsste es extrapoliert werden. Dennoch hilft die Risikoeinschätzung, die erhobenen Befunde semiquantitativ einzuordnen.

Die Abschätzung des Gesamtrisikos durch eine Risikostratifikation dient nicht dazu, die Zukunft vorherzusagen, sondern bei Arzt und Patient das Bewusstsein für ein evtl. erhöhtes Gesamtrisiko zu wecken und damit die Motivation für eine Lebensstilumstellung oder auch den Beginn einer medikamentösen Therapie zu stärken. Im Vordergrund sollte dabei der Gedanke stehen, durch eine (nebenwirkungsfreie) Verbesserung des Lebensstils Chancen zur Verhinderung von schwer wiegenden Erkrankungen zu nutzen. Etwa 50–80% der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität werden durch den Lebensstil bestimmt [6, 16]. Auch wenn mehrere Komponenten desselben nur teilweise verbessert werden, kann dies zu einer Verbesserung der Prognose

führen [17]. Deshalb sollte der Verbesserung des Lebensstils als einer kostengünstigen Option eine größere Bedeutung bei der Prävention der kardiovaskulären Erkrankungen zukommen. Dies müsste sowohl vermehrt in der individuellen Beratung in den Vordergrund gestellt werden als auch durch gesellschaftspolitische Maßnahmen, beginnend in Kindergarten und Schule, gefördert werden [7].

Aufbauend auf den Veränderungen des Lebensstils werden ab einem kardiovaskulären Risiko $>20\%/10$ Jahre für kardiovaskuläre Ereignisse (bzw. 5% tödliche kardiovaskuläre Ereignisse) Medikamente eingesetzt, die in anderen Beiträgen dieses Heftes diskutiert werden.

Kombinationsmedikamente, die 2 Risikofaktoren behandeln, stehen kurz vor der Einführung. Ein Medikament mit bis zu 6 verschiedenen Komponenten, das eine (theoretische) Risikoreduktion um über 80% bewirken soll, ist bereits angedacht [18]. Die Testung dieses Konzepts in Form einer randomisierten Studie steht jedoch noch aus.

Ungeklärt ist die Frage, wie weit die Risikoreduktion umgesetzt werden sollte: Sollte nur der wichtigste Risikofaktor oder sollten alle beeinflussbaren Risikofaktoren gesenkt bzw. ausgeschaltet werden? Sollten die Risikofaktoren und damit auch das globale Risiko auf den altersentsprechenden Durchschnitts- oder Normalwert gesenkt werden oder sollten in einem Land mit mittlerem Risiko wie Deutschland unterdurchschnittliche Werte angestrebt werden? Die Beantwortung dieser Fragen bleibt der individuellen Entscheidung des Patienten auf Grundlage der umfassenden Beratung durch den Arzt überlassen.

Literatur

1. Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 105:310–315
** Wichtige Arbeit, die die Kalkulation des 10-Jahres-Risikos für Herzinfarkt aufgrund der PROCAM-Daten ermöglicht. Vermutlich die beste in Deutschland zur Verfügung stehende Datenbasis.
2. Böger GI, Hoopmann M, Busse R, Budinger M, Welte T, Böger RH (2003) Arzneimittelverordnungen bei koronarer Herzkrankheit: Werden die Therapieempfehlungen beachtet? *Z Kardiol* 92:466–475
3. Bruckenberg E (2001) Herzbericht 2000 mit Transplantationschirurgie; 13. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden der Länder 2000 mit Transplantationschirurgie. Krankenhausausschuss, Hannover, S 153
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24:987–1003
** Grundlegende Publikation der ESC, in der die neue Strategie der Verhinderung kardiovaskulärer Todesfälle, statt wie bisher kardialer Ereignisse, mit den neuen Risikocharts dargestellt wird, die weitgehend auf europäischen prospektiven Studien basieren.
5. EUROASPIRE II Study Group (2001) Life style and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 22:554–572
6. Ezzati M, Vander Hoorn S, Rodgers A et al (2003) Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 362:271–280
** Wichtige Arbeit, die die Bedeutung verhaltensabhängiger RF quantifiziert.
7. Gohlke H (2005) Wege aus der Versorgungskrise in der kardiovaskulären Prävention – Polypill, Zuzahlung oder Anwendung von „evidence based medicine“. *Internist* 46:698–705

8. Gohlke H, Kübler W, Mathes P et al (2003) Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 92:522–524
9. Gotto AM, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 279:1615–1622
10. Heidrich J, Wellmann J, Hense H-W et al (2003) Klassische Risikofaktoren für Herzinfarkt und Gesamtsterblichkeit in der Bevölkerung. 13-Jahres-Follow-up der MONICA Augsburg-Kohortenstudie. *Z Kardiol* 92:445–454
11. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U (2003) Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 24:937–945
12. Johannesson M (2001) At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *Eur Heart J* 22:919–925
13. Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense H-W (2005) Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl* 102:A 1808–1812
14. National Cholesterol Education Program (2001) Adult treatment panel III. *JAMA* 285:2486–2495
15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al (1996) West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS): identification of high risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 348:1339–1342
16. Stamler J, Stamler R, Neaton JD et al (1999) Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 282:2012–2018
17. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343–1350
18. Wald NJ, Law MR (2003) A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 326:1419–1425

Körperliche Aktivität

Physical activity

■ **Summary** There are a total of 30 publications regarding the role physical exercise in primary prevention of coronary artery disease, nearly a quarter of a million patients have participated in these

studies. The average observation time reaches 10 years. According to the guidelines of the ACC/AHA Task Force this is the basis for the evidence/recommendation class I. The benefit derived from this treatment considerably exceeds the risk; thus, there is no need for additional studies. A great number of population-based risk factors were evaluated; in several randomized studies and meta-analyses concordant results were achieved with respect to direction and degree of the therapeutic effect (Level B).

■ **Key words** Physical activity – cardiovascular mortality – coronary artery disease – intensive exercise – compliance

■ **Zusammenfassung** Insgesamt finden sich 30 Publikationen aus

dem Bereich der primären Prävention mit einer gesamten Patientenzahl von 249 315. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug etwa 10 Jahre. Entsprechend den Richtlinien der ACC/AHA Task Force ergibt sich daraus eine Evidenz/Empfehlung der Klasse I: Der Nutzen übersteigt deutlich das Risiko, weitere Studien sind nicht erforderlich. Es wurden zahlreiche bevölkerungsbezogene Risikoschichten evaluiert, in mehreren randomisierten Studien und Metaanalysen fand sich eine grundsätzliche Übereinstimmung in Richtung und Ausmaß des Therapieeffekts (Level B).

■ **Schlüsselwörter** Körperliche Aktivität – kardiovaskuläre Mortalität – koronare Herzkrankheit – intensives Training – Compliance

Prof. Dr. G. Schuler (✉)
Innere Medizin/Kardiologie, Herzzentrum
Universitätsklinikum Leipzig
Strümpellstraße 39
04289 Leipzig, Germany
Tel.: +49-3 41/8 65 14 28
Fax: +49-3 41/8 65 14 61
E-Mail: schug@medizin.uni-leipzig.de

Evidenz

Die erste systematische Studie über den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Inzidenz chronischer Erkrankungen stammt aus den 1950er Jahren [5]. Sie zeigte eine negative Korrelation zwischen der durch den Beruf bedingten Belastung und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen. Spätere Studien, die teilweise an mehrere tausend Personen umfassenden Kollektiven durchgeführt wurden, bestätigten diese Beobachtung unein-

geschränkt. Für die US railroad study [9] wurden mehr als 3000 gesunde Personen mittels Fragebogen nach der Intensität ihrer körperlichen Freizeitaktivität befragt und dann in regelmäßigen Abständen nachuntersucht. Es stellte sich heraus, dass inaktive Personen ein signifikant höheres Risiko aufwiesen, an einer koronaren Herzerkrankung zu versterben als körperlich aktive Teilnehmer. Das geringste Risiko hatten die besonders aktiven Personen, die mehr als $1,2 \cdot 10^7$ J/Woche (3000 kcal/Woche) in Form sportlicher Aktivität (entspricht etwa 6 h Training auf mittlerem Niveau) umsetzten. Auch hinsichtlich

der Intensität kam diese Studie zu eindeutigen Ergebnissen: $4,19 \cdot 10^7$ J/Woche (100 kcal/Woche) intensiver Aktivität waren genauso wirksam wie $4,19 \cdot 10^6$ J/Woche (1000 kcal/Woche) leichter oder mäßig intensiver Aktivität.

Die bekannteste Studie ist die Harvard alumni study [8]. Für sie wurden 16936 ehemalige Studenten der Harvard University rekrutiert und hinsichtlich ihrer körperlichen Aktivität befragt; dann wurde diese Gruppe über 12–16 Jahre nachbeobachtet. Auch hier fand sich eine lineare, negative Korrelation zwischen umgesetzter Energie und kardiovaskulärer Mortalität. Personen, die pro Woche etwa $1,5 \cdot 10^7$ J (3500 kcal) in Form sportlicher Aktivität verbrauchten, konnten ihr kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu den inaktiven Studienteilnehmern halbieren. Nur intensives körperliches Training hatte einen signifikanten Effekt hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität; leichte körperliche Betätigung hatte zwar ebenfalls eine positive Wirkung auf die Gesamt-, nicht jedoch auf die kardiovaskuläre Mortalität. Aufgrund der hochselektierten Personen-Gruppe sind diese Ergebnisse wahrscheinlich nicht auf alle anderen Patientenkollektive zu übertragen.

Beim „multiple risk factor intervention trial“ [6] handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie, für die 12866 Männer rekrutiert wurden. Sie wurden durch Los entweder einer Interventionsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Die Intervention bestand in einer Diätberatung, Raucherentwöhnung und der Empfehlung zur körperlichen Aktivität. In der 7-jährigen Nachbeobachtungsperiode fand sich eine Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle um 63% bei den sportlich aktiven im Vergleich zu den inaktiven Teilnehmern. Der optimale Energieumsatz in dieser Studie wurde mit $2,7 \cdot 10^6$ J/Tag (638 kcal/Tag) angegeben; dies entspricht 30–69 min leichter bis mäßiger körperlicher Aktivität.

Im Unterschied zu den oben zitierten Untersuchungen wurde in einer Studie von Myers et al. [7] nicht die vom Probanden angegebene körperliche Aktivität erfasst, sondern die objektiv auf dem Laufband gemessene körperliche Leistungsfähigkeit. Mehr als 6000 männliche Probanden wurden rekrutiert und über 6 Jahre nachbeobachtet. Es fand sich auch hier eine negative, lineare Korrelation zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und der kardiovaskulären Mortalität. Jede Zunahme der Leistungsfähigkeit um 1 MET („metabolic equivalent“) führte zu einer Abnahme der Mortalität um 12%. Insgesamt war die Leistungsfähigkeit sogar ein besserer Prädiktor als die bisher bekannten Risikofaktoren.

In den letzten Jahren wurden noch mehrere Studien an großen Patientenkollektiven publiziert, die ohne Ausnahme eine negative, lineare Korrelation zwischen körperlicher Aktivität oder Leistungsfähig-

keit auf der einen und kardiovaskulärer Mortalität auf der anderen Seite zeigten [4, 10]. Die finnische Zwillingstudie bewies den Nutzen von körperlicher Aktivität, auch unter Ausschaltung genetischer Faktoren [3]. In einer prospektiven Studie an 5721 asymptomatischen Frauen wurde gezeigt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit auch bei Frauen ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, sogar von vergleichsweise größerem Gewicht als bei Männern. Jede Zunahme der Leistungsfähigkeit um 1 MET führte zu einer Abnahme der Mortalität um 17% [1].

Insgesamt finden sich 30 Publikationen aus dem Bereich der primären Prävention mit einer gesamten Patientenzahl von 249315. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug etwa 10 Jahre. Entsprechend den Richtlinien der ACC/AHA Task Force ergibt sich daraus eine Evidenz/Empfehlung der Klasse I: Der Nutzen übersteigt deutlich das Risiko, weitere Studien sind nicht erforderlich. Es wurden zahlreiche bevölkerungsbezogene Risikoschichten evaluiert, in mehreren randomisierten Studien und Metaanalysen fand sich eine grundsätzliche Übereinstimmung in Richtung und Ausmaß des Therapieeffekts (Level B).

Empfehlungen

Die oftmals enttäuschenden Erfahrungen, die hinsichtlich der Motivierbarkeit von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen im mittleren oder höheren Lebensalter gemacht werden, betonen, wie wichtig ein früher Einstieg in den aktiven Lebensstil ist. Entscheidenden Anteil daran hat die Haltung des Elternhauses hinsichtlich körperlicher Aktivität, besonders in Konkurrenz zu den bei den Kindern hoch im Kurs stehenden Freizeitbeschäftigungen. Regelmäßige, gemeinsame Unternehmungen, wie Wanderungen oder Fahrradtouren, legen dafür den Grundstein. Passive Aktivitäten, wie Computerspiele und Fernsehen, sollten einer strikten Kontrolle unterliegen. Der Weg zum Kindergarten oder zur Schule sollte nach Möglichkeit nicht mit dem Auto oder dem Bus, sondern wenn immer möglich, zu Fuß oder mit dem Fahrrad zurückgelegt werden. Ohne diese fördernden Einflüsse des Elternhauses ist mit einer stetigen Abnahme des Aktivitätsniveaus der Kinder und den daraus resultierenden Risikofaktoren zu rechnen [2].

Dem Sportunterricht kommt an den meisten Schulen nur eine sehr untergeordnete Bedeutung zu. 2 Sportstunden pro Woche, die wegen Lehrermangel auch noch häufig ausfallen, sind völlig unzureichend. Auch im Vergleich zu anderen Unterrichtsfächern muss den Sport ein anderer Platz auf der Prioritäten-

skala eingeräumt werden; der Inhalt des Sportunterrichts sollte sich v. a. an der Förderung von Ausdauersportarten orientieren. Durch Schulfahrten, die den Schülern durchaus anspruchsvolle Leistungen abverlangen, aber gleichzeitig ihr Interesse am Sport wecken, kann diese Haltung noch verstärkt werden. Ein tägliches Training auf mittlerem bis hohem Niveau von 60 min/Tag sollte der Richtwert für alle Kinder und Jugendlichen sein. Viele Ärzte stellen Schülern Gefälligkeitsgutachten zur Befreiung vom Sportunterricht aus, ohne sich dabei bewusst zu sein, dass sie damit oftmals die Basis für chronische Erkrankungen legen. Nur der geringste Anteil dieser Sportbefreiungen ist auch sachlich gerechtfertigt. Befreiungen sollten deshalb stets vom Amtsarzt überprüft werden.

Erwachsene werden es aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit bisweilen schwer haben, 60 min/Tag für körperliche Aktivität zu reservieren. Um die in den Studien festgelegte Kalorienzahl zu erreichen, sollten jedoch mindestens 30 min/Tag an mindestens 5 Tagen/Woche eingeplant werden. Durch Zurücklegen des Weges zur Arbeit mit dem Fahrrad kann die körperliche Aktivität nahezu zeitneutral erbracht werden. Auch bei geschäftlich bedingten Reisen kann im Hotel der Fitnessraum kostenlos in Anspruch genommen werden; die meisten Städte bieten in ihren Parks vorbildliche Möglichkeiten zum Joggen (z. B. München, Berlin, Leipzig, Dresden); dies sollte bei der Auswahl des Hotels berücksichtigt werden. Bei der Planung der Urlaubsreise sollten die sportlichen Belange mit einkalkuliert werden; Aktivurlaub sollte dem Strandurlaub vorgezogen werden, Fahrradtouren langen Autoreisen.

Der Inhalt der sportlichen Betätigung hängt allein von der persönlichen Präferenz ab; empfehlenswert sind jedoch v. a. Ausdauersportarten, wie Joggen, Fahrradfahren, Skilanglauf, Schwimmen, aber auch Tanzen, Fußball und Tennis. Bei schlechter Witterung oder bei fehlender Sportmöglichkeit kann auch auf den Heimtrainer oder auf das Laufband zurückgegriffen werden, viele empfinden diese Trainingsform jedoch als langweilig und wenig abwechslungsreich. Um die Compliance auf einem möglichst hohen Niveau zu halten, ist eine abwechslungsreiche Kombination verschiedener Sportarten empfehlenswert. Die Intensität der körperlichen Aktivität richtet

sich in erster Linie nach der individuellen Leistungsfähigkeit. Die Belastung sollte als ‚anstrengend‘ empfunden werden und zu einer deutlichen Schweißproduktion führen. Bei gesunden Personen bestehen auch keine Bedenken gegen eine kurzzeitige, hohe Leistung bis zum Erreichen der maximalen Herzfrequenz, der günstigste Trainingseffekt wird jedoch bei ca. 80% der maximalen Herzfrequenz erreicht. Um die Ausdauer zu fördern, sollte die Betätigung möglichst ohne Unterbrechung absolviert werden.

Das dynamische Training kann mit Krafttraining kombiniert werden; Gewichtheben, Hanteltraining und Training an den entsprechenden Geräten können den Muskelaufbau und dadurch die Leistungsfähigkeit steigern.

Orthopädische Gesichtspunkte müssen bei der Auswahl der Sportarten berücksichtigt werden. Joggen auf Asphalt stellt für viele Knie eine hohe Belastung dar, die nach Jahren zur Arthrose führen kann. Eine ausreichende Dämpfung der Laufschuhe und die Vermeidung von Asphalt und Pflaster sowie eine regelmäßige Abwechslung mit Radfahren oder Rudern können die schlimmsten Auswirkungen verhindern.

Bei harmlosen Erkrankungen, wie z. B. grippalen Infekten, muss die sportliche Aktivität nicht vollständig eingestellt, sollte jedoch dem Befinden angepasst werden. Inadäquate Belastungsdyspnoe, thorakale Beschwerden oder ein Leistungsknick sollten Anlass zu einer sorgfältigen Untersuchung geben.

Schlussfolgerungen

Die Evidenz für die körperliche Aktivität im Bereich der primären Prävention wird durch eine große Anzahl von Studien auf ein sehr hohes Niveau gehoben. Körperliche Inaktivität ist in ihrer Bedeutung als Risikofaktor wahrscheinlich noch schwerwiegender als Hypercholesterinämie und Bluthochdruck [7]. Die Schwierigkeit dieser therapeutischen Intervention besteht in der oft geringen Motivierbarkeit vieler Gesunder und der meisten Patienten. Eine grundlegende Änderung ist nur dann zu erreichen, wenn schon im Kindesalter der Grundstein für einen aktiven Lebensstil gelegt wird.

Literatur

1. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF et al (2003) Exercise capacity and the risk of death in women. The St James Women Take Heart Project. *Circulation* 108:1554–1559
2. Kimm SYS, Glynn NW, Kriska AM et al (2002) Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med* 347:709–715
3. Kujala U, Kaprio J, Sarna S et al (1998) Relationship of leisure-time physical activity and mortality. *JAMA* 279:440–444

4. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW et al (1999) A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 341:650–658
5. Morris J, Heady JA, Raffle PAB et al (1953) Coronary artery disease and physical activity of work. *Lancet* 1953:1053–1057
6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1982) Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248:1465–1477
7. Myers J, Prakash M, Froelicher V et al (2002) Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346:793–801
***Große, prospektive Studie an mehr als 6000 Männern, bei denen die körperliche Leistungsfähigkeit (Fitness) auf dem Laufband gemessen wurde. Jeder Zuwachs an Leistungsfähigkeit um 1 MET reduzierte die Mortalität um 12%*
8. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL et al (1986) Physical activity, all cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 314:605–613
***Für diese Studie wurden etwa 16 000 alte Herren der Harvard University nach ihrer täglichen körperlichen Aktivität befragt; es fand sich eine negative, lineare Korrelation zwischen Kalorienverbrauch durch sportliche Aktivität und kardiovaskulärer Mortalität, jedoch mit einem interessanten ‚Knick nach oben‘ für die aktivsten mit mehr als $1,5 \cdot 10^7$ J/Woche (3500 kcal/Woche)*
9. Slattery ML, Jacobs DR, Nichaman MZ (1989) Leisure time physical activity and coronary heart disease death. The US railroad study. *Circulation* 79:304–311
10. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE et al (2000) Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 343:16–22

Nutrition

■ **Summary** The favorable effect of a healthy diet on the initial development and the further progression of atherosclerosis has been demonstrated. The effect is significant even in patients with adequate pharmacological treatment. Nutrition should be calorie-adjusted high in fiber, low in total fat and in saturated fats (<10% of calories) and cholesterol (<300 mg/day). Mono-unsaturated fatty acids and omega-3 fatty acids have beneficial effects. Therefore fatty fish more than once a week, nuts, fruits and vegetables (>400 g/day) have a prognostically favorable effect, whereas the supplemental use of antioxidative vitamins is of

no proven benefit. These recommendations result from the experience gained over generations in millions of people in different countries (Mediterranean and Asian) with a low rate of coronary events and a high life expectancy. These dietary habits are associated with a low rate of neoplasm and of osteoporosis. The recommendation for this type of diet is a class-I recommendation.

■ **Key words** carbohydrates – mono-unsaturated fatty acids – poly-unsaturated fatty acids – hypercholesterolemia – hypertension – acetylsalicylic acid – antioxidants – fibers – protein – fruits – vegetables – mediterranean diet

■ **Zusammenfassung** Der günstige Effekt einer gesunden Ernährung auf die Entstehung und den weiteren Verlauf der Atherosklerose und eine zusätzliche Wirkung über medikamentöse Maßnahmen hinaus können als gesichert gelten. Die Ernährung sollte kaloriengerecht, ballaststoffreich (>20 g/Tag), fettarm, mit nur geringem Anteil an gesättigten Fetten (<10% der Kalorien) und Cholesterin (<300 mg/Tag) sein. Die Kost sollte reich an einfach ungesättigten Fetten und an ω -3-

Fettsäuren sein. Dementsprechend spielen Seefische, Vollkornprodukte, pflanzliche Öle und Nüsse, wie sie in der mediterranen oder asiatischen Kost enthalten sind, eine wichtigere Rolle als in früheren Empfehlungen. Während der Konsum von Gemüse und Obst prognostisch günstig ist, hat die zusätzliche Einnahme von antioxidativen Vitaminen keine Vorteile, sondern eher Nachteile erbracht. Diese Empfehlungen haben den Vorzug, dass sie auf Ernährungsprinzipien beruhen, die seit Generationen von Millionen von Menschen in unterschiedlichen Ländern praktiziert werden und dort nicht nur mit einer niedrigen koronaren Ereignisrate und einer hohen Lebenserwartung, sondern auch mit einer niedrigen Rate für Neoplasmen und einer geringen Osteoporoserate einhergehen. Sie können als eine Klasse-I-Empfehlung angesehen werden.

■ **Schlüsselwörter** Kohlenhydrate – einfach ungesättigte Fette – mehrfach ungesättigte Fette – Hypercholesterinämie – Hypertonie – Azetylsalicylsäure – Antioxidantien – Ballaststoffe – Eiweiß – Obst – Gemüse – mediterrane Kost

Prof. Dr. Helmut Gohlke (✉)
Klinische Kardiologie II
Herz-Zentrum Bad Krozingen
Südring 15
79189 Bad Krozingen, Germany
Tel.: +49-7633/402411
Fax: +49-7633/402855
E-Mail: helmut.gohlke@herzzentrum.de

Ernährung und koronare Herzerkrankung

Die Ernährungsweise ist ein wichtiger Faktor, der die Ausprägung und den Zeitpunkt der Manifestation der koronaren Herzerkrankung bestimmt.

Überernährung (s. Kapitel Adipositas) und eine ungünstige Zusammensetzung der Kost gelten als wichtige Risikofaktoren für die Entstehung und einen ungünstigen Verlauf einer bestehenden koronaren Herzerkrankung.

■ Nahrungskomponenten und KHK

Bestimmten Nahrungskomponenten kommt in diesem Mechanismus eine besondere Bedeutung zu.

Kohlenhydrate

Sie sind der wichtigste Kalienträger der Nahrung und liefern etwa 50–55% der täglichen Kalorien, wobei den komplexen Kohlenhydraten aus Getreide, Gemüse, Hülsenfrüchten und Obst der Vorzug zu geben ist, da postprandial der Blutglukosespiegel und in der Folge auch der Insulinspiegel weniger ansteigen als nach dem Konsum von Zucker und raffinierten Kohlenhydraten, was für die Reduktion von Diabetes und KHK von Bedeutung ist. Dies gilt besonders für Übergewichtige [22, 26]. Bevölkerungsgruppen, die mit einer sehr stark kohlenhydratbetonten und fettarmen Kost leben, haben eine niedrige KHK-Inzidenz.

Andererseits führt eine Ernährung, die einen extrem hohen Anteil an Kohlenhydraten und einen sehr niedrigen Fettanteil hat, zwar zu einer Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins, aber auch zu einer Zunahme der Triglyzeride und einer Reduktion des HDL-Cholesterins, was unter präventiven Gesichtspunkten als nicht erwünscht angesehen werden muss. Deshalb sollte der hohe Anteil an gesättigten Fetten in unserer Nahrung nicht ausschließlich durch komplexe Kohlenhydrate, sondern auch durch einfach ungesättigte Fette ersetzt werden. Dieses Vorgehen wird durch Lipidbestimmungen nach extrem kohlenhydratreicher Kost einerseits und die günstigen Ergebnisse von epidemiologischen und interventionellen Studien andererseits unterstützt [22, 47].

Eiweiß

Es sollte etwa 15% zum täglichen Kalorienbedarf beisteuern. Die meisten Deutschen essen mehr (tierisches) Eiweiß als notwendig: 0,8–1 g/kg Normalgewicht sind ausreichend für einen Erwachsenen unter normalen Bedingungen. Erhöhter Eiweißkonsum kann zu verminderter Nierenfunktion und zu einer

verminderten Knochendichte führen. Es gibt keine wissenschaftlichen Hinweise dafür, dass eine Kost mit einem sehr hohen Eiweißanteil zu einer anhaltenden Gewichtsreduktion oder einem verbesserten Gesundheitszustand führt [31].

Pflanzliches Eiweiß aus der Sojabohne enthält alle essenziellen Aminosäuren in ausreichender Menge. Bei Personen mit erhöhten Cholesterinwerten (>200 mg/dl) führt es zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride um etwa 10% und zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins um 4%. Möglicherweise regulieren bestimmte Globuline des Sojaproteins die LDL-Rezeptoren herauf. Etwa 25 g Sojaprotein pro Tag könnten zu einer Senkung des koronaren Risikos beitragen. Soja-Produkte als Ersatz für tierisches Eiweiß haben den Vorteil, dass sie seit Hunderten von Jahren in den asiatischen Ländern konsumiert werden und mit einer niedrigen koronaren Ereignisrate und langer Lebenserwartung assoziiert sind [13]. Auch Hülsenfrüchte, Geflügel, Fisch und Nüsse enthalten Eiweiße ohne den Nachteil, mit gesättigten Fetten verbunden zu sein.

Cholesterin

Seine Aufnahme mit der Nahrung kann den Cholesterinspiegel erhöhen; die individuelle Variationsbreite ist jedoch beträchtlich. Seine Konzentration steigt in einem geringeren Ausmaß an als nach der Aufnahme von gesättigten Fetten [20]. Die meisten Nahrungsmittel, die Cholesterin enthalten, haben auch einen hohen Anteil an gesättigten Fetten. Ausnahmen sind Schalentiere, die einen hohen Anteil an Cholesterin, aber wenig gesättigte Fette enthalten [11].

Die Nahrungsaufnahme von Cholesterin korreliert auch unabhängig von den Cholesterinspiegeln mit einem erhöhten koronaren Risiko [24]. Obwohl es keine exakten Daten für die Obergrenze der zu empfehlenden Menge an Nahrungscholesterin gibt, wird – basierend auf epidemiologischen Daten – von der American Heart Association eine durchschnittliche Höchstmenge von 300 mg/Tag empfohlen. Bei Befolgung dieser Richtlinie wird – indirekt – auch die Aufnahme an gesättigten Fetten begrenzt.

Gesättigte Fette

Es besteht eine Korrelation zwischen ihrem Anteil und den Cholesterinwerten einerseits und der Häufigkeit der koronaren Herzerkrankung andererseits. Milchprodukte haben z.B. einen höheren Anteil an gesättigten Fetten (60–70%) als andere tierische Produkte [35].

Die Wirkung der gesättigten Fette ist mehrschichtig: In der Nahrung enthalten erhöhen sie den LDL-

Cholesterin-Spiegel durch eine Beeinträchtigung der Funktion der LDL-Rezeptoren [59] und steigern die Aktivität des Gerinnungsfaktors VII im Blut, was wiederum kardiovaskuläre Ereignisse begünstigt [58].

Die Verminderung der gesättigten Fette in der Nahrung hat vermutlich in der finnischen und auch der US-Bevölkerung wesentlich zu einem Rückgang der durchschnittlichen LDL-Cholesterin-Spiegel und zu einem Rückgang der KHK beigetragen [30].

Gesättigte Fette in der Nahrung haben auch einen von den Cholesterinspiegeln unabhängigen bedeutsamen Einfluss auf die Progression der angiographisch dokumentierten Koronarsklerose.

Trans-Fettsäuren

Transungesättigte Fette in der Nahrung erhöhen das LDL-Cholesterin sowie Lp(a) und vermindern das HDL-Cholesterin [22]. Der Konsum von Transfettsäuren erhöht das Risiko für koronare Herzerkrankung [46]. Sie sind in Milchprodukten und in kommerziell gefertigten Nahrungsmitteln mit teilweise gehärteten (hydrogenierten) Fetten enthalten, ebenfalls in Ölen, die für das Frittieren verwandt werden. Sie begünstigen die angiographische Progression der KHK. Sie gehören formal zu den einfach- ungesättigten Fettsäuren. Die Kennzeichnung von Lebensmitteln, die einen hohen Anteil von Transfettsäuren aufweisen, wäre wünschenswert.

Ungesättigte Fettsäuren

Einfach und mehrfach ungesättigte Fette senken das LDL-Cholesterin in vergleichbarer Weise, wenn sie gegen gesättigte Fette ausgetauscht werden. Die einfach ungesättigten Fette haben dabei einen leichten Vorteil, weil sie eine geringere Absenkung des HDL-Cholesterins bzw. des Apoproteins A1 bewirken [56]. Eine Ernährung reich an einfach ungesättigten Fetten verbessert die Endothelfunktion im Vergleich zu einer Ernährung reich an gesättigten Fetten bei Männern mit Hypercholesterinämie [14]. Die wichtigste einfach ungesättigte Fettsäure ist die Oleinsäure, die in Rapsöl, Olivenöl und Erdnussöl, aber auch in Avocados und Mandeln enthalten ist.

Durch geringen Mehrkonsum von einfach- oder mehrfach ungesättigten Fetten anstatt von Kohlenhydraten (5% des Kalorienbedarfs) oder anstatt von 5% gesättigten Fetten wird eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos um etwa 40% erreicht: Wenn 2% transungesättigte Fette durch einfach- oder mehrfach ungesättigte Fette ersetzt werden, wurde das Risiko sogar um 53% reduziert [23].

Einfach ungesättigte Fette führen zu einem geringeren Anstieg der Triglyzeride als Kohlenhydrate; dies kann besonders bei Diabetikern von Bedeutung

sein. Insgesamt ist der isokalorische Konsum von einfach ungesättigten Fetten statt gesättigten Fetten und evtl. auch statt Kohlenhydraten unter präventiven Gesichtspunkten zu empfehlen [33].

Konsum von Nüssen

Regelmäßig erfolgend vermindert er kardiovaskuläre Ereignisse um etwa 40%, auch nach Korrektur für bekannte Risikofaktoren. Nüsse enthalten weitgehend ungesättigte Fette. In Walnüssen sind 6% α -Linolensäure enthalten, ein Vorläufer einer ω -3-Fettsäure, der in der Lyon-Diät-Herz-Studie eine bedeutsame protektive Wirkung zugeschrieben wurde.

Der isokalorische Ersatz von Fetten durch Walnussfett führt zu einer Absenkung der LDL-Cholesterin-Werte um etwa 15%. Nach Konsum von Walnussfett ist auch eine Verbesserung der Endothelfunktion bei Personen mit Hypercholesterinämie beschrieben worden [50]. Aufgrund des hohen Anteils an einfach- und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (s. Tabelle 1) sind Nüsse zur Prävention der KHK zu empfehlen [32, 33].

ω -3-Fettsäuren (n-3-FS)

Unter den mehrfach ungesättigten Fetten nehmen sie einen besonderen Platz ein. In der Ernährung, z.B. in Form von 2 Fischmahlzeiten pro Woche oder 1,3 g ω -3-FS, wirken sie sich günstig auf die Gesamtüberlebensrate [4], die koronare Ereignisrate [2, 7, 34], die Schlaganfallrate [18] und die Progression der KHK aus [55].

Die ω -3-FS haben multiple, potenziell günstige Auswirkungen. Der Mechanismus, über den die prognostisch positiven Effekte erreicht werden, ist jedoch noch unklar. ω -3-FS wirken entzündungshemmend, antiaggregatorisch [57] und verbessern die flussabhängige Dilatation [17]. Docosahexensäure (DHA) vermindert zusätzlich bereits in relativ geringer Dosierung die Adhäsionsmoleküle im Endothel wie VCAM-1, E-Selectin und in geringerem Umfang auch ICAM-1 [8], die die Einwanderung von Monozyten und Makrophagen in subendotheliale Strukturen begünstigen. DHA vermindert außerdem die Insulinresistenz [39]. Mit der Nahrung aufgenommene Fettsäuren werden innerhalb weniger Wochen in die Plaques eingebaut [53]. Dies lässt einen direkten Einfluss der diätetischen Fettsäuren auf die Plaquesbildung und den Vorgang der Plaquesruptur vermuten. Es ist wahrscheinlich, dass diese Mechanismen eine bedeutsame Rolle bei der Verbesserung der Prognose in der Experimentalgruppe der Lyon-Diät-Herz-Studie spielten [10]. In der GISSI-Präventionsstudie war jedoch die antifibrillatorische Wirkung entscheidend, die zu einer Verminderung

Tab. 1 Fettgehalt von Nüssen (in g für getrocknete/geröstete Nüsse)

Nussart (Stück)	Gesamtfett	Gesättigte Fette	MUFA	PUFA	Verhältnis ungesättigt: gesättigt
■ Mandeln (24)	14,5	1,5	10,0	3,0	8,7
■ Cashews (18)	13,0	2,5	8,0	2,5	4,2
■ Haselnüsse (12)	18,0	1,0	15,0	2,0	17,0
■ Erdnüsse (~ 35)	13,5	2,0	7,0	4,5	5,8
■ Walnüsse ^a (7)	18,0	2,0	5,0	11,0	8,0
Durchschnitt	15,4	1,8	9,0	4,6	8,7

*Walnüsse enthalten 6,3% α -Linolensäure
Modifiziert nach Hu et al. [24]

des plötzlichen Herztodes um 40% führte [40]. Mehrere Studien zeigten eher eine Verminderung der tödlichen Ereignisse als eine Verminderung der nicht tödlichen Infarkte, was durch eine antiarrhythmische bzw. antifibrillatorische Wirkung erklärt werden könnte. In einer prospektiven randomisierten Studie konnte das perioperative Vorhofflimmern nach Einnahme von ω -3-FS signifikant reduziert werden [5, 36, 44, 45].

Pflanzliche Sterol- oder Stanolester

Die Zugabe von pflanzlichem Stanol oder Sterolestern, z. B. in einen Brotaufstrich, in einer Gesamtmenge von etwa 2–5 g/Tag führt zu einer weiteren Absenkung der LDL-Cholesterine um etwa 10% – über den Effekt hinaus, der mit CSE-Hemmern erreicht wird. Pflanzliche Stanole und Sterole blockieren die Absorption von Cholesterin im Darm [3, 21, 27]. Langzeituntersuchungen hierzu stehen noch aus. Mit Stanolen versetzte Brotaufstriche sind jedoch in Finnland seit vielen Jahren als eine Komponente einer Strategie zur Verminderung der Cholesterinwerte in der Bevölkerung in Gebrauch [41]. Sterole sind auch seit kurzem in Deutschland als Zusatz in einer Margarine im Handel.

Ballaststoffe

Sie spielen für die Prävention der koronaren Herzkrankung eine bedeutsame Rolle. Personen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer KHK, die viele Ballaststoffe (> 35 g/Tag) zu sich nahmen, hatten ein um über 30% vermindertes Risiko für eine KHK gegenüber Personen, die weniger als 15 g Ballaststoffe aßen [48]. Auch bei Frauen zeigte sich ein günstiger Effekt mit zunehmendem Konsum von Vollkornprodukten [37]. Ballaststoffe (50 g/Tag) haben auch bei Diabetikern einen positiven Einfluss auf die Stoffwechsellage: Der Blutzucker wird gesenkt, die Insulinkonzentration im Serum und die Glukoseausschei-

dung im Urin werden vermindert. Zusätzlich werden die Cholesterinspiegel und die Triglyzeridspiegel sowie das VLDL gesenkt [6]. Diese Veränderungen haben einen potenziell günstigen Einfluss auf die Entwicklung der KHK und die Prognose – auch wenn eine prospektive Intervention noch nicht durchgeführt worden ist.

Antioxidanzien in der Ernährung

Eine Ernährung, die reich an frischem Obst ist, führt zu einer erhöhten antioxidativen Kapazität des Serums [42]. Antioxidative Flavonoide in Getränken wie Tee [12] oder rotem Traubensaft [52] steigern die Endothelfunktion bei Patienten mit Gefäßerkrankung: Die fluss(endothel-)abhängige Dilatation der Arterterie verbessert sich.

Eine Kost reich an Obst, Gemüse, Milchprodukten mit niedrigem Fettgehalt und mit einem reduzierten Anteil an gesättigten Fetten reduziert nicht nur das koronare Risiko, sondern kann zusätzlich den Blutdruck erheblich senken [1].

Der Konsum von Früchten und Gemüsen, insbesondere von grünblättrigen Gemüsen und Vitamin-C-reichem Obst und Gemüse, hat einen protektiven Effekt auf das koronare Risiko, reduziert das Risiko für ischämischen Schlaganfall [28, 29] und die Gesamtmortalität [31]. Dies spiegelt sich in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und den neuesten Empfehlungen der American Heart Association wider [16, 54]. Ob diese Effekte auf die im Obst enthaltenen Antioxidanzien zurückzuführen sind oder ob auch Ballaststoffe oder weitere Stoffe eine zusätzliche Rolle spielen, muss offen bleiben.

Die Einnahme von Antioxidanzien in Form von Vitamin E oder Vitamin C in Tablettenform hatte keinen günstigen Effekt auf die Prognose bei Patienten mit koronarer Herzkrankung oder Hochrisikopatienten oder auf die Progression der Karotisatherosklerose [15, 19, 38, 43].

■ Prävention durch Ernährung

So wichtig die Analyse der einzelnen Nahrungskomponenten ist, die Prävention der Atherosklerose wird nicht durch einzelne Nahrungsbestandteile, sondern durch bestimmte Ernährungsmuster bewirkt. Sowohl bei Männern [24], als auch bei Frauen [51] hat eine günstige Ernährung eine 30%ige Reduktion von tödlichen und nicht tödlichen koronaren Ereignissen zur Folge. Dies war zusätzlich zu anderen risikoarmen Verhaltensmustern wie Nichtrauchen, körperliche Aktivität, Idealgewicht usw. zu erreichen [25]. Bei Frauen könnten (rein rechnerisch) durch einen – neben einer günstigen Ernährung – idealen Lebensstil 83% der koronaren Ereignisse vermieden werden [51]. Die als (traditionelle) mediterrane Kost bezeichnete Ernährung, seit Jahrhunderten im europäischen Raum praktiziert, ist – durch epidemiologische Beobachtungs- und Interventionsstudien validiert –, als günstig für eine Prävention der Atherosklerose anzusehen [9].

Eine Ernährung, in der viele der genannten Komponenten (6% gesättigte Fette, < 150 mg Cholesterin, > 50 g Sojaprotein, > 25 g Ballaststoffe und 35 g Mandeln pro Tag) vereint wurden (Portfolioernährung), konnte im Vergleich zur Step-II-Diät der AHA innerhalb von 4 Wochen eine 28%ige Senkung des LDL-Cholesterins und des CRP erreichen. Langfristige Ergebnisse hierzu stehen jedoch noch aus [26].

Schlussfolgerung

Die auf epidemiologischen Beobachtungen basierenden Empfehlungen für eine gesunde Ernährung sind jetzt durch wissenschaftliche Studien an Patienten mit koronarer Herzerkrankung in ihrer Auswirkung auf die Prognose gesichert; einzelne Wirkmechanismen sind bereits aufgeklärt, viele weitere bedürfen noch der Erforschung [33, 49].

Das Potenzial für eine Beeinflussung der Prognose von Patienten mit dokumentierter koronarer Herzerkrankung durch eine Verbesserung der Ernährung ist erheblich. Ein zusätzlicher Effekt zu den medikamentösen sekundärpräventiven Maßnahmen ist gesichert.

Die Empfehlung einer kaloriengerechten, ballaststoffreichen (> 20 g/Tag) fettarmen Kost mit nur geringem Anteil an gesättigten Fetten (< 10% der Kalorien) und Cholesterin (< 300 mg/Tag) bleibt unverändert bestehen (Tab. 2). Der Verzehr von Fleisch und tierischen Fetten sollte eingeschränkt werden. Die Kost sollte reich an einfach ungesättigten Fetten und an ω -3-FS sein. Dementsprechend spielen Seefische, Vollkornprodukte, pflanzliche Öle und Nüsse, wie sie in der mediterranen oder asiatischen Kost enthalten sind, eine wichtigere Rolle als in früheren Empfehlungen.

Frische Gemüse und Obst sind neben ihrem Ballaststoffgehalt vermutlich auch über ihre antioxidative Kapazität wirksam, während die zusätzliche Ein-

Tab. 2 Unter Berücksichtigung der täglichen Gesamtkalorienmenge als günstig für die Prävention der Atherosklerose angesehene Nahrungskomponenten (BMI < 25 angestrebt)

Kohlenhydrate	Etwa 50–55% des täglichen Gesamtkalorienbedarfs; komplexe Kohlenhydrate aus Getreide (besonders Hafer), Hülsenfrüchten, Gemüse und Obst sind zu bevorzugen
Eiweiß	Etwa 15% der täglichen Kalorien, etwa 0,8–1 g/kg KG. Eiweiß von Fischen ist gegenüber Landtieren zu bevorzugen, pflanzliches Eiweiß aus der Sojabohne ist besonders wertvoll (enthält alle essenziellen Aminosäuren)
Fette	Auf 30% der täglichen Kalorien beschränken
Gesättigte Fette	Auf 8–10% der täglichen Kalorien beschränken, wenn möglich, ersetzen durch einfach- und mehrfach ungesättigte Fette
Einfach ungesättigte Fette	Haben gegenüber den mehrfach ungesättigten den Vorteil, dass sie das HDL-Cholesterin weniger senken, etwa 10% der täglichen Kalorien (Raps- und Olivenöl, aber auch Nüsse)
Mehrfach ungesättigte Fette	Ebenfalls etwa 10% der täglichen Kalorien (Öle und Nüsse)
ω -Fettsäuren	(vorwiegend in fettem Fisch) etwa 1% der Kalorien
α -Linolensäure:	In Rapsöl, aber auch in Walnüssen enthalten
Trans-Fettsäuren	Vermeiden! Kommen in gehärteten Fetten, aber auch in Frittierölen vor, in geringerem Umfang auch in Milchprodukten
Cholesterin	Auf etwa 200–300 mg/Tag beschränken, kommt meistens zusammen mit gesättigten Fetten vor (Ausnahme: Schalentiere)
Ballaststoffe	Wichtige, aber vernachlässigte Komponente der Nahrung, mindestens 20 g/Tag sind wünschenswert: wasserlösliche Ballaststoffe von Getreide (Vollkornprodukte) sind besonders günstig, aber auch in Hülsenfrüchten, frischem Obst (Äpfel), Gemüse und Salaten
Antioxidanzien	Nur die in natürlich vorkommenden Nahrungsmitteln – dort aber reichlich – sind zu empfehlen („an apple a day keeps the doctor away!“): Obst, frische Gemüse, blattgrüne Salate, Tomaten und schwarzer Tee, Supplementierung in Tablettenform ist wahrscheinlich ohne prognostische Bedeutung
Alkohol	Der günstige Effekt des moderaten Alkoholkonsums wahrscheinlich teilweise Folge einer „social selection bias“; 15 g Alkohol (~1/8 l Wein oder 0,3 l Bier) pro Tag sind wahrscheinlich harmlos. Bei Frauen liegt der Grenzwert eher niedriger

nahme von antioxidativen Vitaminen keine Vorteile, sondern eher Nachteile erbracht hat.

Die Empfehlungen haben den Vorzug, dass sie auf Ernährungsprinzipien beruhen, die seit Generationen von Millionen von Menschen in unterschiedlichen Ländern praktiziert werden und dort nicht nur mit einer niedrigen koronaren Ereignisrate und einer

hohen Lebenserwartung, sondern auch mit einer niedrigen Rate für Neoplasmen und einer geringen Osteoporoserate einhergehen.

Die Empfehlung zu einer im obigen Sinne gesunden Kost kann als eine Klasse I-Empfehlung angesehen werden.

Literatur

- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. (1997) A Clinical Trial of the effects of dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl J Med* 336:1117-1124
- Aschiero A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC (1993) Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 332:977-982
- Blair SN, Capuzzi DN, Gottlieb SO et al. (2000) Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 86:46-52
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. (1989) Effect of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 2:757-761
- Calò L, Bianconi L, Colivicchi F et al. (2005) N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 45:1723-1728
- Chandalia M, Garg A, Luttjohann D, Von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley L (2000) Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:1392-1398
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ et al. (1997) Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 336:1046-1053
- De Caterina R, Massaro M (1999) Effects of diet and of dietary components on endothelial leucocyte adhesion molecules. *Curr Atheroscler Rep* 1:188-195
- De Lorgeril M, Salen P, Martin J-L et al. (1998) Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med* 158:1181-1187
- De Lorgeril M, Salen P, Martin J-L et al. (1999) Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction - final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99:779-785
*** Ein Klassiker, der unsere Einschätzung der Bedeutung der Ernährung stark beeinflusst hat*
- De Oliveira e Silva ER, Seidman CE, Tian JJ et al. (1996) Effects of shrimp consumption on plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 64:712-717
- Duffy SJ, Keaney JE, Holbrook M, Gokce N, Swerdlow PL, Frei B, Vita JA (2001) Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104:151-156
- Erdman JW for the American Heart Association Nutrition Committee (2000) Soy protein and cardiovascular disease - a statement for health care professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 102:2555-2559
- Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E et al. (2001) Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 134:1106-1114
- GISSI-Prevenzione Investigators (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction. *Lancet* 354:447-455
- Gohlke H, Kübler W, Mathes P, Meinerz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G (2001) Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes. *Z Kardiol* 90:148-149
- Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJH, Lewis MJ (2000) Dietary supplementation with omega-3 fatty acids improve systemic large arterial endothelial function in hypercholesterolemic subjects. *J Am Coll Cardiol* 35:265-270
- He K, Rimm EB, Merchant A, Rosner BA et al. (2002) Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 288:3130-3136
- Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2000) Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 342:154-160
- Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA et al. (1993) Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 57:875-883 (Erratum in *Am J Clin Nutr* 58:245; 1993)
- Hendriks HFJ, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW (1999) Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 53:319-327
- Hu FB, Willett WC (2002) Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 288:2569-2578
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al. (1997) Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337:1491-1499
*** Eine quantitative Darstellung der Bedeutung der unterschiedlichen Fette in der Ernährung.*
- Hu FB, Stampfer MJ, Rimm E et al. (1999) A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 281:1387-1394
- Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelmann D, Willett WC (2000) Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 72:912-921
- Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS et al. (2002) Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 76:266S-273S
- Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE (2000) Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 41:697-705

28. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE et al (1999) Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 282:1233-1239
29. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE et al (2001) The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 134: 1106-1114
30. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P (1996) Twenty year dynamics of serum cholesterol levels in the middle aged population of eastern Finland. *Ann Intern Med* 125: 713-722
31. Krauss RM, Eckel RH, Howard B et al (2000) AHA Dietary Guidelines: Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 102: 2284-2299
32. Kris-Etherton PM, for the Nutrition Committee (1999) Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 100:1253-1258
33. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, Jeor S ST, Bazzarre TL, for the Nutrition Committee, Population Science Committee, and Clinical Science Committee of the American Heart Association (2001) Lyon Diet Heart Study - Benefits of a mediterranean-style, national cholesterol education program/American Heart Association step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 103:1823-1825
*** Gute Zusammenfassung zum Thema mediterrane Kost*
34. Kromhout D, Katan MB, Havekes L, Groener A, Hornstra G, De Lezenne Coulander C (1996) The effect of 26 years of habitual fish consumption on serum lipid and lipoprotein levels (the Zutphen Study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 6:65-71
35. Kushi LH, Lenart EB, Willett WC (1995) Health implications of mediterranean diets in light of contemporary knowledge. Plant foods and dairy products. Meat, wine, fats, and oils. *Am J Clin Nutr [Suppl]* 61:1407S-1427S
36. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS (2003) n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the cardiovascular health study. *Am J Clin Nutr* 77:319-325
37. Liu SM, Stampfer MU, Hu FB et al (1999) Whole grain consumption and risk of coronary heart disease: results from Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 70:412-419
38. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al (2001) Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 103:919-925
39. Lovejoy JC (1999) Dietary fatty acids and insulin resistance. *Curr Atheroscler Rep* 1:215-220
40. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al (2002) Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 105:1897-1903
*** Eine wichtige Arbeit, die die Bedeutung der ω -3-FS für die Sekundärprävention nach STEMI dokumentiert*
41. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E (1995) Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 333:1308-1312
42. Miller ER, Appel LJ, Risby TH (1998) Effect of dietary patterns on measures of lipid peroxidation - results from a clinical trial. *Circulation* 98:2390-2395
43. Morris CD, Carson S (2003) Clinical guidelines: routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 139:56-70
*** Eine Zusammenfassung über die Supplementierung der Ernährung mit Vitaminen*
44. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS (2003) Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the cardiovascular health study. *Circulation* 107:1372-1377
45. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB et al. (2004) Fish Intake and Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Circulation* 110:368-373
46. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, Van Erp-Baart M-AJ, Kok FJ, Kromhout D (2001) Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 357: 746-751
47. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD et al. (2005) Diets and cardiovascular disease an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 45:1379-1387
48. Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P et al (1996) Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Circulation* 94:2720-2727
49. Robertson RM, Smaha L (2001) Can a mediterranean-style diet reduce heart disease? *Circulation* 103:1821-1822
50. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A et al (2004) A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects a randomized crossover trial. *Circulation* 109:1609-1614
51. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC (2000) Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 343:16-22
52. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD (1999) Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 100:1050-1055
53. Thies F, Garry JMC, Yaqoob P et al (2003) Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:477-485
54. Tribble DL for the Nutrition Committee (1999) Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and β -carotene - a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 99:591-595
55. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H (1999) The effect of dietary ω -3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 130:554-562
56. Wahrburg U, Martin H, Sandkamp M et al (1992) Comparative effect of recommended lipid lowering diet vs. a diet rich in monounsaturated fatty acids on serum lipid profiles in healthy young adults. *Am J Clin Nutr* 56:678-683
57. Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL (1993) Effect of garlic on total serum cholesterol - a meta-analysis. *Ann Intern Med* 119:599-605
58. Weber PC (1989) Epidemiologische und biochemische Studien über n-3 Fettsäuren in der Prävention der Atherosklerose. *Internist* 30:283-290
59. Woollett LA, Spadey DK, Dietschy JM (1989) Mechanisms by which triacylated triglycerols elevate the plasma low density lipoprotein cholesterol concentration in hamsters: differential effects of fatty acid chain length. *J Clin Invest* 84:119-128

A. Wirth
H. Gohlke

Rolle des Körpergewichts für die Prävention der koronaren Herzkrankheit

Prevention of coronary heart disease – role of body weight

■ **Summary** The prevalence of obesity has increased considerably in recent years; only one third of our population displays a desirable, healthy weight. Persons with increased body fat mass are in a constant pro-inflammatory and pro-thrombotic condition; in addition they are often insulin-resistant and show cardiovascular

risk factors. Therefore, obesity induces the development of atherosclerosis as an independent risk factor as well as a promoter for other risk factors. In addition, congestive heart failure is more frequent in obese subjects. By reducing body weight with a decrease of predominantly visceral fat all risk factors are improved as well as endothelial function. Effects on coronary atherosclerosis and congestive heart disease are until now insufficiently investigated.

■ **Key words** Obesity – risk factors – coronary heart disease – atherosclerosis

■ **Zusammenfassung** Die Prävalenz der Adipositas hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen; nur noch 1/3 unserer Bevölkerung hat ein gesundheitlich wünschenswertes Gewicht.

Personen mit einem vermehrten Körperfettgehalt befinden sich in einem proinflammatorischen und prothrombotischen Zustand; zudem sind sie häufig insulinresistent und weisen kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Die Adipositas begünstigt somit die Entwicklung einer Atherosklerose sowohl als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor als auch als Promotor für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Auch eine Herzinsuffizienz ist bei Adipösen häufiger. Durch Gewichtsabnahme mit Abnahme vorwiegend des viszeralen Fetts werden alle Risikofaktoren und die endotheliale Funktion verbessert. Auswirkungen auf die Koronarsklerose und den Herzinfarkt sind bisher ungenügend untersucht.

■ **Schlüsselwörter** Adipositas – Risikofaktoren – Koronare Herzkrankheit – Atherosklerose

Prof. Dr. Alfred Wirth (✉)
Teutoburger-Wald-Klinik
Teutoburger-Wald-Straße 33
49214 Bad Rothenfelde, Germany
Tel.: +49-54 24 / 62 23 62
Fax: +49-54 24 / 62 29 92
E-Mail: wirthbr@-online.de

Prof. Dr. Helmut Gohlke
Klinische Kardiologie II
Herz-Zentrum
Bad Krozingen, Germany

Einleitung

Die deutliche Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas ist eine der Hauptursachen für den zögerlichen Rückgang der koronaren Herzkrankheit in Deutschland. Inzwischen haben 2/3 der Bundesbürger kein gesundheitlich wünschenswertes Gewicht mehr, 1/5 ist bereits adipös, 4-mal mehr als

vor 50 Jahren [3]. Ursache für diese Entwicklung sind vorwiegend die in der Bevölkerung ständig abnehmende körperliche Aktivität und eine relativ fett- und zuckerhaltige Ernährung [28].

Die Bedeutung der Adipositas für die Entwicklung einer Atherosklerose bzw. einer Koronarsklerose wird vielfach unterschätzt, da sie in erster Linie als Promotor von anderen Krankheiten atherogen wirkt.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigten jedoch, dass das Körperfett ein endokrines Organ mit inflammatorischen Auswirkungen ist, was erklärt, weshalb die Adipositas ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist. Adipöse sind zudem häufig insulinresistent und weisen ein komplettes metabolisches Syndrom auf; das kardiovaskuläre Risiko ist dann extrem erhöht.

Nehmen Übergewichtige und Adipöse an Gewicht ab, bessern sich alle kardiovaskulären Risikofaktoren deutlich. Bisher liegen allerdings keine verlässlichen Interventionsstudien zur koronaren Herzkrankheit, zum Herzinfarkt und zur Mortalität unter Gewichtsreduktion vor.

Definition der Adipositas

Die Adipositas wird über Gewicht-Längen-Indizes definiert; die in Tabelle 1 gemachten Angaben gelten nur für Erwachsene. Die Klassifikation nach dem Body-Mass-Index (BMI), wobei das Körpergewicht [kg] durch die Körperlänge [m] zum Quadrat dividiert wird, hat sich seit Anfang der 1980er Jahre weltweit durchgesetzt und ist elementarer Bestandteil aller Leitlinien [6]. Frühere Klassifikationen (z. B. Broca-Index) sollten verlassen werden.

Für die Entwicklung einer Atherosklerose ist das intraabdominale (viszerale) Fett wichtiger als das subkutane. Die viszerale Fettmasse lässt sich exakt nur computertomographisch messen. Für den klinischen Gebrauch ist der Taillenumfang ausreichend, man kann auch die Taille-Hüft-Relation (waist-to-hip ratio: WHR) ermitteln; beide Größen sind gleichwertig (Tab. 1).

Tab. 1 Definition und Klassifikation der Adipositas

Klassifikation	Gewicht-Längen-Index BMI [kg/m ²]	Umfangmessungen	Frauen		Männer		
Untergewicht	< 18,5	Taille-Hüft-Relation [WHR]					
Normalgewicht	18,5–25						
Übergewicht	> 25	Abdominale Adipositas	> 0,85	> 1,0			
Präadipositas	25–30	Periphere Adipositas	< 0,85	< 1,0			
Adipositas	> 30	Taillenumfang [cm]					
Adipositas Grad I	30–35		Risiko mäßig erhöht	> 80	> 94		
Adipositas Grad II	35–40		Risiko deutlich erhöht	< 88	> 102		
Adipositas Grad III	> 40						

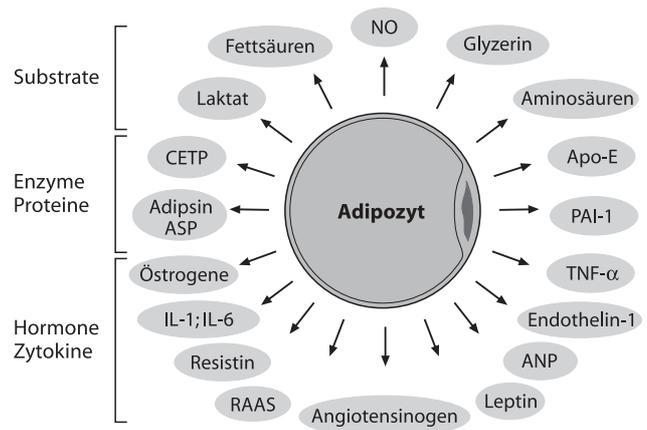


Abb. 1 Fettgewebe als endokrines Organ. ANP atriales natriuretisches Peptid, Apo-E Apolipoprotein E, ASP „acylation stimulating protein“, CETP Cholesterinester-Transfer-Protein, IL-1 Interleukin-1, IL-6 Interleukin-6, NO Stickstoffmonoxid, PAI-1 Plasminogenaktivator-inhibitor 1, RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, TNF α Tumornekrosefaktor α

Körperfett: ein atherogenes Organ

Die Adipositas ist definitionsgemäß ein Zustand mit Vermehrung der Körperfettmasse; was sich im BMI widerspiegelt. Das Körperfett hat neben der Energiespeicherung vielfältige Funktionen, die erst seit Beginn der 1990er Jahre systematisch erforscht werden. Es ist durch die Produktion von Substraten, Hormonen, Zytokinen und anderen Substanzen eng mit dem Intermediärstoffwechsel verbunden. Viele Auswirkungen der Adipositas werden durch die vermehrte Produktion dieser Substanzen erklärt (Abb. 1).

Hormonproduktion

Das Fettgewebe produziert eine Reihe von Hormonen, die Wirkungen auf Gefäße haben [20]. *Endothelin-1* ist ein potenter Vasokonstriktor der glatten Muskelzellen des Endothels, beeinträchtigt die Thrombozytenfunktion und stimuliert die Proliferation von glatten Muskelzellen. Nicht nur Hepatozyten, auch Adipozyten produzieren *Angiotensinogen*, welches in Angiotensin II umgewandelt wird. *Leptin* wirkt sympathomimetisch und steigert den Blutdruck. *Resistin* erhöht die Plasmaspiegel von Blutzucker und Insulin und begünstigt die Insulinresistenz. Das Fettgewebe hat die Potenz zur Bildung des kompletten *Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems*.

■ Zytokinproduktion

Der *Tumornekrosefaktor- α* hemmt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid und erhöht die Produktion von Superoxidanionen. Er begünstigt damit wahrscheinlich eine endotheliale Dysfunktion; zudem vermindert er die Insulinwirkung. *Interleukin-1* und *-6* wirken über mehrere Mechanismen inflammatorisch [29].

■ Weitere Substanzen

Der *Plasminogenaktivatorinhibitor 1* hemmt die Fibrinolyse und wirkt dadurch prothrombogen. *Cholesterinester-Transfer-Protein* stimuliert den Transfer von Cholesterinestern von HDL in VLDL und beeinträchtigt so die Bildung von HDL-Cholesterin.

Körpergewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Sämtliche kardiovaskuläre Risikofaktoren sind mit der Adipositas, beurteilt nach dem BMI, positiv korreliert (Abb. 2). Für deutsche Verhältnisse kann die PROCAM-Studie als repräsentativ für Männer gelten [2]. Vergleicht man Normalgewichtige mit Adipösen, kommen bei Letzteren eine Hypertonie, eine Hypertriglyzeridämie und ein Diabetes mellitus 4-mal und eine Hypercholesterinämie sowie ein niedriges HDL-Cholesterin doppelt so häufig vor.

Nimmt man den Taillenumfang, wie in der MORGEN-Studie [16], beobachtet man eine ähnliche Zunahme der Risikofaktoren mit zunehmendem Taillenumfang. Männer mit einem Taillenumfang >102 cm weisen 4-mal häufiger eine Hypertonie und einen Diabetes mellitus, 3-mal häufiger ein niedriges HDL-Cholesterin und doppelt so häufig eine Hypercholesterinämie auf im Vergleich zu Männern mit einem Taillenumfang <94 cm.

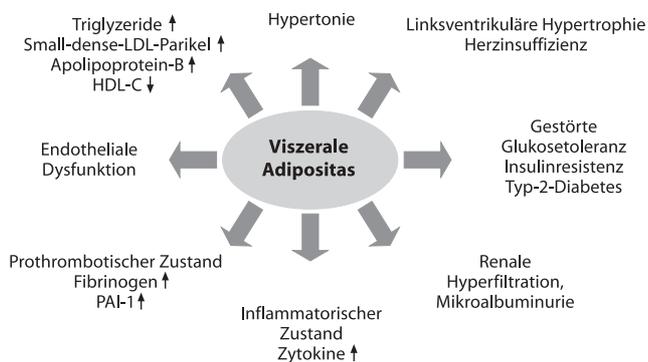


Abb. 2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Adipositas

Viele Adipöse zeigen nicht nur gehäuft kardiovaskuläre Risikofaktoren, sie haben eine Insulinresistenz bzw. ein regelrechtes metabolisches Syndrom [7]. In einer faktorenanalytischen Untersuchung fand man, dass die viszerale Adipositas neben Hyperinsulinämie, Hypertriglyzeridämie, niedrigem HDL-Cholesterin und Hyperglykämie der wichtigste Faktor für das Zustandekommen einer Insulinresistenz ist [17]. Etwa 80% der Patienten mit einem metabolischen Syndrom sind adipös, und bei Fettleibigen besteht etwa 3-mal so häufig ein metabolisches Syndrom wie bei Normalgewichtigen [12].

Präklinische Atherosklerose: endotheliale Dysfunktion – „fatty streaks“ – Plaques

Eine endotheliale Dysfunktion, eine Frühform der Atherosklerose, ist häufig bei der Adipositas sowie der Insulinresistenz bzw. beim metabolischen Syndrom anzutreffen. Hierzu gibt es bisher wenig Daten, nachgewiesen ist vorwiegend eine Beziehung zwischen der viszeralen Fettmenge und der Endothelfunktion. Patienten mit einer niedrigen Taille-Hüft-Relation haben eine doppelt so hohe flussvermittelte Dilatation in der A. brachialis unter Nitroglyzerin [4]. Eine hohe Taille-Hüft-Relation ist ein guter Prädiktor der flussvermittelten Dilatation ($r=-0,58$). In einer anderen Studie an der A. femoralis war die endothelunabhängige Vasodilatation mit dem Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fett negativ korreliert ($r=-0,62$). Die absolute und die relative Zunahme des Gefäßdurchmessers war bei Adipösen nur halb so groß wie bei Normalgewichtigen [1].

Eine vermehrte Körperfettmasse kann schon frühzeitig atherosklerotische Läsionen verursachen. In der PDAY-Studie wurden 3000 Autopsien von 15- bis 34-jährigen Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen durchgeführt (Abb. 3) [19]. Bei Männern waren sowohl der BMI als auch die abdominale subkutane Fettschicht (Panniculus adiposus) mit Läsionen in der rechten und linken Koronararterie assoziiert. „Fatty streaks“ (Fettstreifen) und „raised lesions“ (Atherome) waren bei Männern mit einem BMI >30 kg/m² 2-mal bzw. 3-mal häufiger anzutreffen als bei solchen mit einem BMI <25 kg/m². Ein dicker Panniculus adiposus wirkte sich nur hinsichtlich von Atheromen negativ aus; bei Fettstreifen war nur eine Tendenz zu einer höheren Frequenz festzustellen. An der linken Koronararterie wurde bei Männern eine Odds-Ratio nach Adjustierung für Risikofaktoren für geringgradige Läsionen von 2,0, für mittlere Läsionen von 5,2 und für Stenosen $>40\%$ von 2,4 errechnet. Bei Frauen waren die Veränderungen an der rechten Ko-

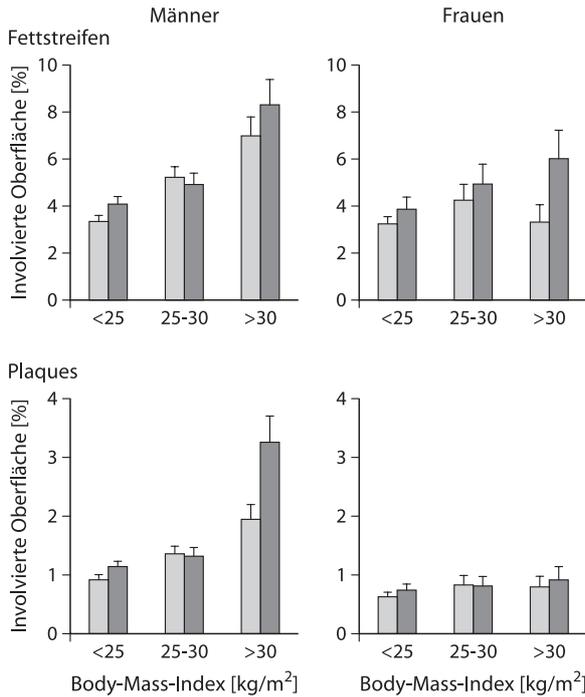


Abb. 3 Koronarsklerose bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (15–34 Jahre), PDAY-Studie, 3000 aus forensischen Gründen untersuchte und zum BMI sowie der subkutanen abdominalen Fettschicht (Panniculus adiposus) in Beziehung gesetzte Autopsien, RCA und LCA, *hellgrau* Panniculus adiposus <Median, *schwarz* Panniculus adiposus >Median, aus McGill et al. [19]

ronararterie nur in der Tendenz ähnlich, an der linken Koronararterie ergab sich kein Zusammenhang. Aus diesen umfangreichen Untersuchungen kann geschlossen werden, dass bereits bei adipösen Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine akzelerierte Atherosklerose besteht, bei Männern ausgeprägter und schon in jüngeren Jahren als bei Frauen.

Klinische Auswirkungen der Adipositas auf das Koronarsystem

■ Körpergewicht und KHK

In der Framingham-Studie wurde erstmals überzeugend nachgewiesen, dass die Adipositas ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist. In einer Beobachtungsphase von 26 Jahren an 2252 Männern und 2818 Frauen im Alter zwischen 28 und 62 Jahren trat bei 870 Männern und 688 Frauen eine KHK auf [11]. Mit zunehmendem Körpergewicht stieg das Risiko für eine koronare Herzkrankheit, einen Herzinfarkt und eine Herzinsuffizienz sowohl bei Männern als auch bei Frauen deutlich an. Bei Jüngeren (<50 Jahre) war das durch die Adipositas verursachte Risiko höher als bei Älteren (>50 Jahre).

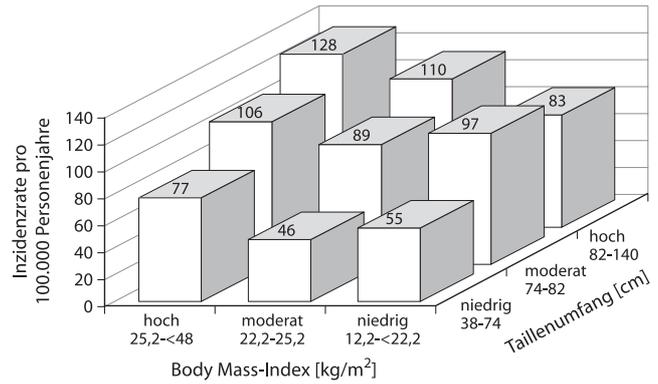


Abb. 4 Inzidenz der koronaren Herzkrankheit in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI) und dem Taillenumfang, untersucht und 8 Jahre beobachtet: 44702 Personen im Alter von 40–65 Jahren der Nurses' Health Study, Daten altersadjustiert, nach Rexrode et al. [22]

Die Bedeutung der Fettverteilung für die Entstehung einer Koronarsklerose wurde erst in der Nurses' Health Study eruiert. Es wurden 44702 Frauen im Alter von 40–65 Jahren 8 Jahre lang beobachtet (Abb. 4) [22]. Ein Taillenumfang >96,5 cm bzw. ein Taille-Hüft-Verhältnis >0,88 steigerten das KHK-Risiko um das 3fache im Vergleich zu Frauen mit einer Taille-Hüft-Relation <0,72 bzw. einem Taillenumfang <74 cm (Abb. 4). Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren erhöhten eine Taille-Hüft-Relation >0,76 bzw. ein Taillenumfang >76 cm die KHK-Inzidenz um das Doppelte. Die Fettverteilung (beurteilt nach Taillenumfang bzw. Taille-Hüft-Relation) hatte für die Entwicklung einer KHK eine größere Bedeutung als die Fettmasse (beurteilt nach BMI). Sie war ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam man bei Männern in der Physician's Health Study [23]. BMI, Taillenumfang und Taille-Hüft-Verhältnis waren positiv mit der KHK-Inzidenz korreliert. Überschritten der Taillenumfang 104 cm bzw. die Taille-Hüft-Relation 0,99, war das KHK-Risiko um 60% erhöht. Im Unterschied zu Frauen in der Nurses's Health Study war die abdominale Adipositas kein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor.

■ Gewichtsänderung

In der Nurses' Health Study wurde der Effekt einer Gewichtsänderung auf die KHK-Inzidenz über 14 Jahre beobachtet [26] (EG III). Je deutlicher die Gewichtszunahme war, desto höher war das KHK-Risiko; Gewichtszunahmen von 5–15 kg erhöhten die KHK-Inzidenz um etwa 50%. Die Entwicklung einer KHK war zu 37% dem Gewichtsanstieg zuzuschreiben (attributables Risiko), oberhalb eines BMI von

29 kg/m² betrug dieser Effekt 72%. Eine Gewichtsabnahme reduzierte die Neuerkrankungsrate an einer KHK.

■ Krankenhausmortalität nach Herzinfarkt

Ob die Adipositas einen Einfluss auf die Sterblichkeit bei Eintritt eines Herzinfarkts, im Krankenhaus und die Zeit danach hat, ist nicht gut dokumentiert. In einer Studie mit 1760 Herzinfarktpatienten betrug die Sterblichkeit im Krankenhaus bei >65-jährigen Patienten bei Adipösen 30%, bei Übergewichtigen 13% und bei Normalgewichtigen 17%, bei Jüngeren ergab sich kein Unterschied [10] (EG III). Nach 1 Jahr lag die Mortalität bei Adipösen sogar niedriger als bei Normalgewichtigen (7% vs. 13%).

■ Outcome nach Bypassoperation

Hierzu liegen einige valide Untersuchungen vor. Die perioperative Mortalität bei Adipösen scheint nicht erhöht zu sein; Bei ihnen kommen jedoch etwas häufiger sternale Wundinfektionen vor. Über die Mortalität in den Folgejahren wurde unterschiedlich berichtet. Während eine amerikanische Studie mit 6728 Patienten und 6,5-jähriger Beobachtung bezüglich des Körpergewichts keine Unterschiede fand [13] (EG III), wurde in einer englischen Untersuchung mit 4713 Patienten bei Adipösen ein um 28% erhöhtes Sterblichkeitsrisiko in den ersten 4 Jahren nach der Operation festgestellt [15] (EG III).

■ Koronare Angioplastie

Einige Untersuchungen in den letzten Jahren zeigten, dass Adipöse ein besseres Outcome hinsichtlich der Mortalität nach einer PTCA haben [8] (EG I). Dieses Phänomen wurde als „obesity paradox“ bezeichnet. Auf der Jahrestagung des American College of Cardiology 2004 wurden zu diesem Thema 7! Studien vorgetragen. Einige bestätigten zwar, dass diverse klinische Outcomes beim akuten Koronarsyndrom, nach PTCA und nach Bypassoperation bei Adipösen besser waren als bei Normalgewichtigen, erklärten dieses Phänomen jedoch damit, dass die Adipösen jünger waren und einen höheren Frauenanteil aufwiesen. In einer 9-jährigen Beobachtung mit 15096 Patienten fand man mittels multipler Regressionsanalyse eine höhere Mortalität bei Adipösen (RR=1,15) und extrem Adipösen (RR=1,22) als bei Normalgewichtigen [25] (EG III).

■ Reinfarkt

Die Adipositas erhöht seine Rate. Eine 10-jährige Beobachtung von 2541 Herzinfarktpatienten zeigte einen klaren Zusammenhang zwischen dem BMI und der Inzidenz eines Reinfarkts [21] (EG III). Nach Korrektur für andere Risikofaktoren war der Body-Mass-Index hinsichtlich des Reinfarkts mit folgendem relativem Risiko behaftet (Referenz: BMI 16–24,9 kg/m²): BMI 25,0–27 kg/m² = 0,93; BMI 27,5–29,9 kg/m² = 1,16; BMI 30–34,9 kg/m² = 1,49; BMI > 35 kg/m² = 1,80.

■ Herzinsuffizienz

Die KHK ist eine Hauptursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, jedoch nicht die einzige. Adipöse sind zu etwa 50% hyperten (Afterload-Erhöhung), etwa 50% weisen eine linksventrikuläre Hypertrophie auf (diastolische Dysfunktion) und fast alle haben ein vermehrtes Blutvolumen (Vorlastserhöhung) und eine neurohumorale Aktivierung (Sympathikus, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Es wundert daher nicht, dass viele eine Herzinsuffizienz entwickeln. Die besten Daten zur Entwicklung einer solchen in Abhängigkeit vom Körpergewicht stammen aus der Framingham-Studie [13] (EG III). Von 5881 Teilnehmern entwickelten innerhalb von 14 Jahren 496 Personen eine Herzinsuffizienz. Im Vergleich zu Normalgewichtigen war bei Übergewichtigen das Herzinsuffizienzrisiko um etwa 50% erhöht, bei Adipösen war es verdoppelt. Nahm der BMI um 1 Einheit zu, stieg die Herzinsuffizienzinzidenz bei Männern um 5% und bei Frauen um 7%. Die Adipositas trug zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Männern zu 11% und bei Frauen zu 14% bei. Auffallend war, dass der Adipositasereffekt bei Männern erst ab dem 8. Jahr zum Tragen kam, wohingegen er bei Frauen schon nach 4 Jahren sichtbar war.

Kardiale Mortalität – Synopsis des kardiovaskulären Risikos bei Adipositas

Adipöse sind aus mehreren Gründen einem erhöhten Risiko hinsichtlich Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Mortalität ausgesetzt. Eine vermehrte Körperfettmasse, insbesondere eine Vermehrung des viszeralen Fetts, begünstigt die Entwicklung einer Reihe von Risikofaktoren (Abb. 5). Adipöse haben jedoch nicht nur mehr Körperfett, sondern auch mehr Muskelmasse. Dadurch haben sie einen erhöhten Sauerstoffbedarf, was zu einer Vermehrung der Hämoglobinmasse und letztlich einer Zunahme des extrazellulä-

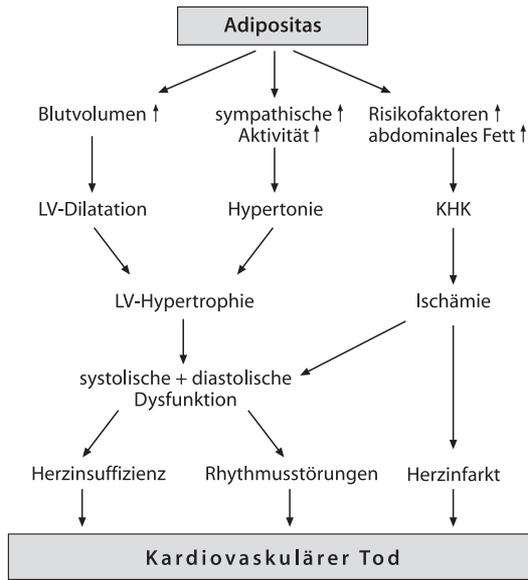


Abb. 5 Kardiovaskulärer Tod bei Adipositas, Erhöhung des über mehrere adipositasvermittelte Mechanismen kardiovaskulären Sterblichkeitsrisikos

ren Volumens führt. Aufgrund einer höheren sympathischen Aktivität und einer Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems entwickelt jeder zweite Adipöse eine Hypertonie. Erhöhungen des Afterload und des Preload können über verschiedene Mechanismen zu einer linksventrikulären Hypertrophie und letztlich Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz führen. Der Adipöse stirbt kardial vorwiegend an den Folgen einer Herzinsuffizienz [27].

Auswirkungen einer Gewichtsreduktion

■ Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Alle Risikofaktoren bessern sich durch Gewichtsabnahme, sei sie durch eine Reduktionskost oder durch vermehrte Bewegung induziert; am effektivsten ist die Kombinationstherapie. Ein übliches Therapieziel bei einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m² sind eine Abnahme von 5–10 kg. Dadurch bessert sich der HbA_{1c}-Wert bei Diabetikern um 1–3%, der Blutdruck sinkt bei Hypertonikern um etwa 10/6 mmHg, die Triglyzeride nehmen um etwa 30% ab, und das HDL-Cholesterin steigt um etwa 10% [27] (EK A). Die therapeutischen Effekte hängen von der Ausgangssituation ab; je deutlicher die Abweichung von der Norm ist, desto ausgeprägter ist der Gewichtsabnahmeeffekt.

■ Endotheliale Funktion

Viele Studien der letzten Jahre zeigen eine Verbesserung der endothelialen Funktion durch Gewichtsabnahme bei Adipösen ohne und mit Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes und Insulinresistenz [18] (EG Ib, EK B). Durch eine Gewichtsabnahme in Form einer Reduktionskost und Bewegungstherapie von 7,4 kg in 6 Monaten besserte sich der endothelabhängige, nicht jedoch der endothelunabhängige Fluss; gemessen wurde der Fluss in der A. brachialis mittels Ultraschall [9] (EG Ib). Das Ausmaß der Gewichtsabnahme war mit der Zunahme des Gefäßdurchmessers positiv korreliert ($r=0,47$). Gleichzeitig besserten sich die Insulinsensitivität und die Plasmakonzentration von Adhäsionsmolekülen (ICAM), und der Plasminogenaktivatorinhibitor 1 nahm ab.

■ Herzinfarkt

Die Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf den Herzinfarkt und den Reinfarkt sind ungenügend untersucht. Was weltweit fehlt, ist eine große Interventionsstudie mit klaren Aussagen zu atherosklerotischen Krankheiten, Karzinomen und Mortalität.

Die einzige vorliegende Studie untersuchte 663 Patienten mit einer bekannten KHK oder mehr als 2 Risikofaktoren [24] (EG Ib, EK C). Die eine Hälfte der Patienten erhielt eine fettarme und fettmodifizierte Kost („usual care“), die andere achtete zusätzlich auf einen vermehrten Obst- und Gemüsekonsum und betrieb Sport mit einem Energieverbrauch von 300 kcal/Tag („intensive care“). Innerhalb von 3 Jahren nahmen die Patienten unter „usual care“ 2,1 kg ab, unter „intensive care“ 6,1 kg. Unter „usual care“ erlitten 34 Patienten einen Herzinfarkt, unter „intensive care“ 23. In der Beobachtungszeit verstarben 24 vs. 16 Patienten. Die Studie hat mehrere Defizite: Nicht alle Patienten hatten eine gesicherte KHK, die Intervention hatte nicht primär die Gewichtsabnahme zum Ziel, und das Kollektiv war, um Herzinfarkt- und Mortalität sicher beurteilen zu können, zu klein.

Das Potenzial einer Risikoverminderung durch Gewichtsreduktion bzw. Erreichen eines normalen Körpergewichts erscheint groß, da nicht nur die konventionellen Risikofaktoren, sondern auch die Endothelfunktion verbessert und Entzündungsparameter günstig beeinflusst werden. Eine Quantifizierung der Effekte bezüglich klinischer Endpunkte steht jedoch noch aus. Kontrollierte Endpunktstudien mit dem Hauptziel der Gewichtsreduktion liegen bisher nicht vor und werden erst in einigen Jahren

erwartet. Trotz der unbefriedigenden Datenlage sind intensivere Bestrebungen mit dem Ziel der Gewichtsreduktion sinnvoll und mit großer Wahrscheinlich-

keit mit einem günstigeren Verlauf verbunden. Dies betrifft Kinder und Erwachsene in gleichem Maß (Klasse-I-Empfehlung, Evidenzlevel C).

Literatur

- Arcaro G, Zamboni M, Rossi L et al (1999) Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes* 23:936-942
- Assmann G, Schulte H (1993) Results and conclusions of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) Study. In: Assmann G (ed) *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease*. MMV, München, pp 19-67
- Bergmann KE, Mensink GBM (1999) Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* 61:S115-S120
- Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S (2001) Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 88:1264-1269
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW (1999) Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 341:1097-1105
***In dieser prospektiven Untersuchung mit >1 Mio. Männern und Frauen wurde gezeigt, dass bei Nichtrauchern mit zunehmendem BMI die kardiovaskuläre Mortalität steigt. Männer mit einem BMI von 23-25 kg/m² und Frauen mit 22-23 kg/m² haben das geringste Risiko*
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft (2003) Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft. www.adipositas-gesellschaft.de
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults (2001) Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:533-535
- Gurm HS, Brennan DM, Booth J, Tchong JE, Lincoff AM, Topol EJ (2002) Impact of obesity index on outcome after percutaneous coronary intervention (the obesity paradox). *Am J Cardiol* 90:42-45
- Hamdy O, Moussa A, Ledbury S et al (2003) Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 26:2119-2125
- Hoit BD, Gilpin EA, Maisel AA, Henning H, Carlisle J, Ross J (1987) Influence of obesity on morbidity and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 114:1334-1341
- Hubert HB, Feinlieb M, McNamara PM, Castelli WP (1983) Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 67:968-977
*** Diese Veröffentlichung von Daten der Framingham-Studie war 1983 die erste überzeugende Untersuchung zur kardialen Morbidität bei Adipositas. Sie zeigte sowohl bei Männern als auch bei Frauen, dass unabhängig vom Alter die Adipositas ein unabhängiger kardialer Risikofaktor war. Mit zunehmendem Körpergewicht stieg das Risiko für eine koronare Herzkrankheit und den Herzinfarkt an. Schwachpunkt der Studie sind fehlende Angaben zu Auswirkungen der Fettverteilung (Taillenumfang)*
- Isomaa B, Lahti K, Almgren P et al (2001) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-689
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al (2002) Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347:305-313
*** Diese 14-jährige Beobachtung des Framingham-Kollektivs zeigt erstmals, dass die Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz ist. Maßgebend für die Entwicklung einer solchen sind sowohl Schweregrad als auch Dauer der Adipositas, wofür es Geschlechtsunterschiede gibt.*
- Kim J, Hammar N, Jakobsson K, Luepker RV, McGovern PG, Ivert T (2003) Obesity and the risk of early and later mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 146:555-560
- Kuduvalli M, Grayson AD, Oo AY, Fabri BM, Rashid A (2003) The effect of obesity on mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:368-373
- Lean MEJ, Han TS, Seidell JC (1998) Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 351:853-856
- Lempiäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J (1999) Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 100:123-128
- Mather KJ, Steinberg HO, Baron AD (2003) Weight loss and endothelial function in obesity. *Diabetes Care* 26:1927-1928
- McGill HC, McMahan CA, Hederick EE et al (2002) Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 105:2712-2718
*** Keine Studie hat bisher so deutlich die Folgen der Adipositas am Koronargefäßbett bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dargestellt wie die PDAY-Studie. Die histologischen Bilder von Autopsien aus forensischen Gründen sind evident.*
- Mohamed-Ali JH, Pinkney, Coppack SW (1998) Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes* 22:1145-1158
- Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC et al (2001) Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 88:467-472
- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH et al (1998) Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 280:1843-1848
*** In dieser 8-jährigen Beobachtung der Nurses' Health Study wurde - im Unterschied zur Framingham-heart-study - auch der Taillenumfang gemessen. Beides, der BMI und der Taillenumfang, waren unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit*
- Rexrode KM, Buring JE, Manson JE (2001) Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes* 25:1047-1056

24. Singh RB, Rastogi V, Rastogi SS, Niaz MA, Beegom R (1996) Effect of diet and moderate exercise on central obesity and associated disturbances, myocardial infarction and mortality in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Nutr* 15: 592–601
25. Veledar E, Abramson J, Zhang Z, Vaccarino V, Chen E, Weintraub W (2004) Effect of body mass index on long-term mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol (Suppl 2)*:43A411–A412
26. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ et al (1995) Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the “normal” weight range. *JAMA* 273:461–465
27. Wirth A (2000) Adipositas: Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten und Therapie, 2. überarb. u. erw. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 352
28. World Health Organization (1999) Obesity. Preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva, p 276
29. Yudkin JS (2003) Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes* 27:S25–S27

T. Heitzer
T. Meinertz

Rauchen und koronare Herzkrankheit

Prevention of coronary heart disease: smoking

■ **Summary** Smoking is the leading preventable cause of illness and premature death in Germany, claiming over 110 000 lives a year because it directly increases the risk of dying from heart disease, stroke, emphysema and a variety of cancers. The overwhelming majority of smokers begin tobacco use before they reach adulthood. Among those young people who smoke, the average age is now 13–14. In Germany, about 39% of male and 31% of female adults (age 18–60 years) continue to smoke, despite information about the unequivocally negative health consequences of smoking. The exact mechanisms of smoking-related vascular disease are not yet known. Smoking causes acute hemodynamic alterations such as increase in heart rate, systematic and coronary vascular resistance, myocardial contractility, and myocardial oxygen demand. These

short-term effects could lower the ischemic threshold in smokers with coronary artery disease and contribute to the increased risk for acute cardiovascular events. Endothelial damage is thought to be an initiating event in atherosclerosis and early studies have demonstrated that long-term smoking has direct toxic effects with structural changes of human endothelial cells. Recent research has shown the importance of the functional role of the endothelium in regulating vascular tone, platelet-endothelial interactions, leukocyte adhesion and smooth muscle cell proliferation via synthesis and release of a variety of substances such as nitric oxide. There is strong evidence that smoking leads to endothelial dysfunction mainly by increased inactivation of nitric oxide by oxygen-derived free radicals. Smoking also increases oxidative modification of LDL and is associated with lower HDL plasma levels. Smoking induces a systemic inflammatory response with increased leukocyte count and elevation of the C-reactive protein level. Importantly, the prothrombotic effects of smoking have been repeatedly demonstrated to cause alterations in platelet function, imbalance of antithrombotic vs prothrombotic factors, and decrease of fibrinolytic activity. Given the enormous

health hazard of tobacco use, complete abstinence from smoking should be achieved. Smoking cessation counselling should be given to healthy subjects and even more vigorously to patients with manifested disease. Every effort should be undertaken to prevent children and adolescents from starting to smoke. Brief tobacco dependence treatment is effective, and every smoker should be offered at least brief treatment at every office visit. More intensive treatment is more effective in producing long-term abstinence from tobacco. Nicotine replacement therapy (nicotine patches or gum), clinician-delivered social support, and skills training are the three most effective components of smoking cessation treatment. A framework for tobacco control measures is necessary to reduce tobacco consumption and exposure to tobacco smoke. Recommendations on specific tobacco control interventions are: 1. increase in tobacco taxes; 2. comprehensive tobacco advertising bans; 3. legislation prohibiting smoking in work and public places; 4. prohibiting the sales of tobacco products to persons under 18; 5. comprehensive disclosure of the physical, chemical and design characteristics of all tobacco products; 6. training of health professionals to promote smoking

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Heitzer (✉)
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
Universitäres Herzzentrum Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg, Germany

prevention and cessation interventions; and 7. development of a national network of smoking cessation treatment services.

■ **Key words** Smoking – smoking cessation – nicotine replacement – tobacco control

■ **Zusammenfassung** Der Tabakkonsum stellt heute das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko und die führende Ursache für frühzeitige Sterblichkeit in Deutschland dar. In der Erwachsenenbevölkerung raucht immer noch etwa 1/3, bei Kindern und Jugendlichen zeigt der Zigarettenkonsum eine steigende Tendenz. Obwohl der Zusammenhang zwischen Rauchen und frühzeitiger Atherosklerose vielfach belegt ist, sind weder die schädigenden Komponenten des Zigarettenrauchs bislang eindeutig identifiziert noch die Mechanismen der Gefäßschädigung vollständig geklärt. Unmittelbare Wirkungen des Rauchens sind Anstieg der Pulsfrequenz, des systemischen

und koronaren Widerstands, der myokardialen Kontraktilität und des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Rauchen verursacht eine Schädigung der normalen Endothelfunktion, die durch die gesteigerte Inaktivierung von Stickstoffmonoxid durch freie Sauerstoffradikale erklärt wird. Rauchen bewirkt eine Steigerung der oxidativen Modifikation von LDL und eine Verminderung der HDL-Plasmaspiegel. Rauchen ist mit einer Erhöhung der Leukozytenzahl und des C-reaktiven Proteins verbunden, beides Ausdruck von gesteigerter inflammatorischer Aktivität. Als prothrombotische Effekte des Rauchens sind Aktivierung der Thrombozyten, Erhöhung der Fibrinogenspiegel und Verminderung der Fibrinolyseparameter bekannt. In Anbetracht der massiven Gesundheitsschäden in Folge des Tabakrauchs muss eine vollständige Abstinenz erreicht werden. Dies gilt sowohl für bislang Gesunde als auch besonders für schon an Schäden des Tabakrauchs Erkrankte. Interventionen zur Tabakentwöhnung sind im

Vergleich zu den Kosten tabakbedingter Folgeschäden in hohem Maß kosteneffektiv. Durch professionelle Beratung und Behandlung sowie pharmakologische Entwöhnungshilfen soll der Ausstieg erleichtert werden. Um auch langfristig den Anteil erfolgreicher Entwöhnungsversuche zu erhöhen, sind Rückfallprävention und -management von besonderer Bedeutung. Zur Kontrolle und Prävention des Tabakkonsums sind umfangreiche gesellschaftspolitische und individuumsbezogene Maßnahmen erforderlich. Dazu gehören Erhöhung der Tabaksteuer, Verbot von Tabakwerbung und Sponsoring, Schaffung einer rauchfreien Umwelt, striktere Kontrolle zu Abgabe und Vertrieb von Tabakwaren, umfangreiche Produktregulierung und Verbraucherinformation und Verbesserung der Beratungs- und Behandlungsangebote.

■ **Schlüsselwörter** Rauchen – Tabakentwöhnung – Nikotinersatztherapie – Tabakkontrolle

Epidemiologie des Tabakkonsums

Jährlich werden in Deutschland etwa 140 Mrd. Zigaretten konsumiert, was einem jährlichen Pro-Kopf-Verbrauch von etwa 1700 Stück entspricht [86]. In der deutschen Erwachsenenbevölkerung rauchen rund 35% im Alter von 18–59 Jahren, dies entspricht 17 Mio. Rauchern in dieser Altersgruppe. Der überwiegende Teil davon raucht täglich (87%), und 3/4 aller Raucher konsumieren 5–20 Zigaretten/Tag. Während in der Erwachsenenbevölkerung (18–59 Jahre) deutlich mehr Männer (39%) als Frauen (31%) rauchen, haben sich die Quoten zwischen den Geschlechtern bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen weitgehend angeglichen (36% männlich, 37% weiblich) [12, 54]. Nach dem Bundesgesundheitsurvey 2003 lässt sich für Männer (25–69 Jahre) in den letzten Jahren zwar ein leicht rückläufiger Trend feststellen, aber noch immer raucht mehr als 1/3 der männlichen Bevölkerung. Bei Frauen ist sogar ein

zunehmender Raucheranteil zu beobachten [8, 56]. Als besorgniserregend ist v.a. das zusehends frühere Einstiegsalter zu werten. Das Durchschnittsalter, in dem Jugendliche ihre erste Zigarette rauchen, liegt derzeit zwischen 13 und 14 Jahren. Von den heute 12- bis 25-jährigen Rauchern haben 80% bereits im Alter zwischen 11 und 16 Jahren ihre erste Raucherfahrung gemacht [11, 12]. Im Lauf der Adoleszenz nimmt die Raucherquote deutlich zu. Sie ist bei den 20- bis 21-jährigen mit 48% am höchsten. Auch der durchschnittliche Zigarettenkonsum wächst mit steigendem Alter: Die Rate starker Raucher erhöht sich von 5% im Alter zwischen 14 und 15 Jahren auf 29% bei den 24- bis 25-jährigen Rauchern. Darüber hinaus zeigt sich eine soziale und sozioökonomische Differenzierung im Rauchverhalten. Personen mit geringer Schulbildung, niedrigem beruflichem Status, Arbeitslose und Sozialhilfeempfänger sind häufiger Raucher. Diese soziale Polarisierung des Rauchverhaltens hat sich im Verlauf der letzten Jahre weiter verschärft [43, 55].

Gesundheitliche Gefährdung durch Tabakkonsum

■ Tabakbedingte Morbidität und Mortalität

Das in Tabakprodukten enthaltene Nikotin ist stark suchterzeugend. Regelmäßiger Tabakgenuss führt zu körperlicher, verhaltensmäßiger und psychologischer Abhängigkeit von Nikotin. So sind nach Kriterien des ICD-10 etwa 70–80% aller gewohnheitsmäßigen Raucher tabakabhängig. Die Abhängigkeit von Nikotin ist der entscheidende Grund für die langfristige Aufrechterhaltung des Tabakkonsums, die niedrigen Erfolgsquoten bei Ausstiegsversuchen und die Häufigkeit von Rückfällen. Rauchen ist eine erwiesene Ursache für eine Vielzahl von Krankheiten, darunter Lungenkrebs und andere Krebsarten, Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenemphysem und andere chronische Atemwegserkrankungen. Dem Rauchen allein sind mehr als 30% aller krebsbedingten Todesfälle zurechenbar, bei Lungenkrebs sogar über 90%. Etwa 1/3 der tabakassoziierten Todesfälle ist den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zuzuschreiben [89].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berechnete auf der Basis fundierter epidemiologische Studien, dass jährlich etwa 4,8 Mio. Menschen weltweit an den Folgen ihres Rauchverhaltens versterben [27, 28]; allein in der Bundesrepublik sind es bei konservativer Schätzung zwischen 110 000 und 140 000 Menschen [47, 72]. Damit macht die tabak-assoziierte Mortalität insgesamt 17% der Gesamtmortalität aus (Männer 26,2%, Frauen 9,2%). Bei einer Begrenzung auf das mittlere Erwachsenenalter erhöht sich die Gesamtrate auf 24,2% der Todesfälle. Mehr als die Hälfte aller regelmäßigen Raucher verstirbt vorzeitig an den Folgen ihres Tabakkonsums [26, 89]. Die Hälfte dieser vorzeitigen tabakbedingten Todesfälle tritt bereits im mittleren Lebensalter zwischen 35 und 69 Jahren auf [25, 26, 72]. Nur 58% der Raucher erreichen das 70. und sogar nur 26% das 80. Lebensjahr, im Vergleich zu 81% bzw. 59% der Nichtraucher. Durchschnittlich verkürzen Raucher ihre Lebenserwartung um 8 Jahre, leben also rund 10% kürzer als Nichtraucher. Aber auch Passivrauchen ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden [35]. Somit ist Rauchen der wichtigste vermeidbare einzelne Risikofaktor für Krankheit und Tod.

Die Beendigung des Tabakkonsums bringt sowohl kurz- als auch langfristig erhebliche gesundheitliche Vorteile für Raucher aller Altersgruppen. So halbiert sich bereits 1–2 Jahre nach dem Rauchstopp das erhöhte Risiko, an einer tabakbedingten Herzerkrankung zu sterben. Ungefähr 15 Jahre nach dem Rauchstopp ist das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nahezu gleich groß wie bei lebenslangen Nichtrauchern [26, 87, 89]. Auch das Risiko für Lungen- und andere Krebsarten, chronische Lungen-

erkrankungen, Schlaganfall und andere Gefäßerkrankungen geht – wenn auch langsamer – nach Beendigung des Rauchens zurück.

■ Schadstoffe des Tabakrauches

Tabakrauch enthält neben Nikotin eine Vielzahl von Substanzen, die akute und chronische Wirkungen auf den menschlichen Körper haben. Er besteht als Aerosol aus einer Partikel- und einer Gasphase. Wenn der unverdünnte Zigarettenrauch das (Filter-)Mundstück verlässt, enthält er bis zu $1,3 \times 10^{13}$ heterogene Partikel pro cm^3 , deren Durchmesser 0,1–1 μm beträgt. Die Partikelphase enthält etwa 3500 Substanzen, von denen einige mutagen und kanzerogen wirken können. Außerdem liegen lipophile Quinone in hohen Konzentrationen vor. Sie führen in biologischen Systemen zur Redoxreaktion und produzieren dadurch freie Radikale wie O^{2-} und H_2O^2 . Die Partikel des Tabakrauchs sind in einem Gasgemisch suspendiert. Dieses enthält $> 10^{10}$ Radikale/Zigarettenzug mit hohen Konzentrationen von Stickstoff, Kohlenoxiden, Peroxinitrit, Phenolen, Nitrosaminen und mehr als 400 anderen gasförmigen Stoffen. Diese Vielzahl von prooxidativ wirksamen Substanzen greift nicht nur das Lungengewebe an, sondern dringt über die Blutbahn in den Kreislauf und führt so zu Schädigungen von Proteinen und Lipiden.

Unmittelbare akute Wirkungen des Zigarettenrauchs sind Vasokonstriktion, vermehrte vaskuläre Spasmusneigung, Abnahme der koronaren Flussreserve und erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf. Die Kohlenmonoxidbelastung verursacht eine 4- bis 6%ige Carboxyhämoglobinbildung, die die Sauerstofftransportkapazität des Bluts verringert. All dies kann akut eine myokardiale Ischämiereaktion triggern [20]. Ein Teil der akuten kardiovaskulären Wirkungen des Zigarettenrauchs ist Folge des Nikotingehalts des Tabakrauchs [10]. Die Stimulation der Nikotinrezeptoren verursacht eine Zunahme der Herz- und Atemfrequenz sowie einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme der Hautdurchblutung und zu einer Steigerung der muskulären Durchblutung. Ein Teil der Wirkungen des Nikotins ist dabei auf eine Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin zurückzuführen. Darüber hinaus verursacht chronisches Zigarettenrauchen Veränderungen, die zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beitragen und nicht mit der Nikotinwirkung zu erklären sind.

■ Erhöhtes Atheroskleroserisiko

Der Zusammenhang von Rauchen und kardiovaskulären Erkrankungen ist durch vielfache epidemiologische Studien sehr gut belegt. Aktives Rauchen steigert das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität um das 2- bis 4fache [26, 95]. Beim Bestehen weiterer Risikofaktoren wird das kardiovaskuläre Risiko sogar potenziert. Obwohl die schädliche Wirkung des Rauchens bekannt und gut belegt ist, sind die genauen Pathomechanismen bis heute relativ wenig geklärt [2, 35]. Bei der Entstehung atheromatöser Plaques spielt nach heutigem Verständnis die Schädigung der endothelialen Zellfunktion eine zentrale Rolle. Inflammatorische Prozesse führen zur Plaquestabilisierung und verbunden mit prothrombotischen Veränderungen zum atherothrombotischen Gefäßverschluss. Chronisches Zigarettenrauchen kann in verschiedener Weise zu diesen komplexen pathophysiologischen Prozessen beitragen.

Endotheliale Dysfunktion

Als innerste Lage der Gefäßwand ist das Endothel den im Blut zirkulierenden schädlichen Substanzen in besonderem Maß ausgesetzt. Die direkte Schädigung der Endothelschicht durch Zigarettenrauch konnte durch morphologische und histologische Veränderungen nachgewiesen werden [73]. Dass auch eine funktionelle Störung der Endothelschicht verursacht wird, haben experimentelle und klinische Studien der letzten Jahre gezeigt. So führt sowohl aktives als auch passives Rauchen zu einer Störung der vasodilatatorischen Funktion des Endothels. Bei Rauchern findet sich im koronaren Gefäßbett nach Gabe von Azetylcholin [67] und als Reaktion auf Hyperämie [96] eine verminderte Vasodilatation. Auch an den peripheren Gefäßen ist die endothelvermittelte Dilatation vermindert [15, 41]. Dies gilt nicht nur für Aktiv-, sondern auch für Passivraucher [16]. Selbst bei Gesunden fand sich bei akuter Einwirkung von Zigarettenrauch eine herabgesetzte endotheliale Vasorelaxation [60]. Die verminderte Bioverfügbarkeit des endothelial gebildeten Stickstoffmonoxids (NO) spielt für die Entstehung der endothelialen Dysfunktion eine zentrale Rolle. Als wichtigster Mechanismus wird die gesteigerte oxidative Inaktivierung von NO durch freie Sauerstoffradikale für diese verminderte NO-Bioverfügbarkeit verantwortlich gemacht. Der Abbau von NO erfolgt über eine Reaktion mit Superoxidanionen [37] mit einer extrem schnellen, nur durch die Diffusion limitierten Reaktionsgeschwindigkeit ($3 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Eine Erhöhung der vaskulären Superoxidkonzentration kann das Gleichgewicht zwischen NO und Superoxid empfindlich stören und so zur endothelialen Dysfunktion

führen. Dabei wird nicht nur NO inaktiviert, sondern aus NO und O^{2-} entsteht als Reaktionsprodukt Peroxynitrit, ein potenziell stark oxidierend wirkendes Reaktionsprodukt [9]. Tabakrauch enthält eine große Menge freier Radikale, die über die Lungenstrombahn in den arteriellen Kreislauf gelangen und zu einer starken Erhöhung der O^{2-} -Konzentration in den Endothelzellen führen kann [46, 75]. Experimentell ließ sich zeigen, dass die Gabe von Radikalfängern bzw. Antioxidanzien zu einer Verminderung der Konzentration von freien Radikalen und gleichzeitig zu einer Verbesserung der Endothelfunktion bei Rauchern führt [41]. Neben der verstärkten Inaktivierung von NO wird als zweiter Mechanismus die verminderte endotheliale NO-Synthese verantwortlich gemacht. Hierfür spielt die Bioverfügbarkeit von Tetrahydrobiopterin, einem wesentlichen Kofaktor der NO-Synthase, eine wichtige Rolle. Da Tetrahydrobiopterin redox-sensitiv ist, kann es durch die Oxidanzien des Tabakrauchs verstärkt inaktiviert werden und steht deshalb nicht mehr ausreichend als Kofaktor für die NO-Synthase zur Verfügung [42]. Somit unterstützen diese Befunde das Konzept, dass Zigarettenrauch durch die verstärkte oxidative Belastung der Gefäßhomöostase zu einer endothelialen Dysfunktion und verminderten NO-Bioverfügbarkeit führt. Diese ist in vielfacher Hinsicht bedeutungsvoll, da nicht nur eine abgeschwächte Vasodilatation, sondern auch andere Funktionsstörungen des Endothels, wie z. B. vermehrte Leukozytenadhäsion, gesteigerte Thrombozytenaggregation und Proliferation glatter Muskelzellen mit einer verminderten NO-Bioverfügbarkeit einhergehen. Deshalb kann eine gestörte NO-Bioverfügbarkeit durch multiple Mechanismen schädigenden Einfluss auf die Bildung und Progression von atheromatösen Ablagerungen und thrombotischen Ereignissen haben.

Modifikation des Lipidprofils

Zigarettenrauchen kann durch Veränderungen des Lipidprofils Atherosklerose verursachen. Eine besonders konsistente Evidenz besteht für erniedrigte HDL-Plasmaspiegel bei Rauchern [18, 83]. Die hierfür verantwortlichen Mechanismen sind bisher nicht eindeutig geklärt. Im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ist die HDL-Erniedrigung bei starkem Tabakgenuss besonders ausgeprägt. Bei Personen, die das Rauchen aufhören konnten, steigen die HDL-Konzentrationen allmählich wieder an [32]. Dadurch ergibt sich ein Anstieg des HDL/LDL-Quotienten, der einen der wichtigsten Marker für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko darstellt.

Darüber hinaus steigert Rauchen die oxidative Modifikation von LDL [33]. So wurden bei Rauchern erhöhte Konzentrationen von F2-Isoprostanen und

Malondialdehyden (Byprodukte der Lipidperoxidation) nachgewiesen [64, 69]. Oxidiertes LDL wird für einen Promotor der Atherothrombosebildung gehalten, da es nicht nur direkt wichtige Funktionen des Endothels schädigt, sondern auch über eine Stimulation von Adhäsionsmolekülen vermehrt subendothelial transportiert und von aktivierten Makrophagen aufgenommen wird [94].

Inflammation

Entzündliche Prozesse sind essenzielle Komponenten in der Bildung und Progression der Atherothrombose. Der Beteiligung von Chemokinen und Zytokinen wurde in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung zugemessen. Rauchen verursacht eine lokalisierte inflammatorische Reaktion in den Lungen und induziert eine systemische Entzündungsreaktion, die sich in dem Anstieg von inflammatorischen Markern manifestiert. So ist bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine um 20–25% erhöhte Leukozytenzahl festzustellen [71]. Epidemiologische Studien haben sowohl den Zusammenhang von Zigarettenrauch und Leukozytenzahl als auch das mit der erhöhten Leukozytenzahl verbundene kardiovaskuläre Risiko vielfach belegt [21]. Experimentell wurde gezeigt, dass Zigarettenrauch zu einer vermehrten Aktivierung und Adhäsion von Leukozyten führt, die in Verbindung mit endothelialer Dysfunktion den vaskulären Entzündungsprozess weiter stimulieren [84, 90].

Rauchen ist auch mit einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins verbunden, was Ausdruck von gesteigerter inflammatorischer Aktivität ist. Neuere epidemiologische Studien belegen die Bedeutung des C-reaktiven Proteins als wichtigem Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [78, 79].

■ Erhöhtes Thromboserisiko

Rauchen ist mit einer erhöhten Inzidenz von akuten Herzinfarkten assoziiert [82]. Prothrombotische Effekte spielen vermutlich besonders bei jungen Rauchern eine wichtige Rolle, wenn noch keine ausgeprägten atheromatösen Veränderungen nachzuweisen sind. So ist das Herzinfarkttrisiko für Raucher unter 50 Jahren mehr als verfünffacht, während es für Raucher über 60 Jahre etwas mehr als verdoppelt ist [26]. Histologische Untersuchungen zeigten, dass das Entstehen von akuten Thromben an Erosionen der Gefäßwand – ohne nachzuweisende Plaquerupturen – vermehrt bei Rauchern und Raucherinnen [13, 14] nachzuweisen ist. Auch verringert sich nach Beendigung des Rauchkonsums das Risiko für tödliche Herzinfarkte rasch und ist schon nach 1–2 Jahre halbiert. Verschiedene Mechanismen werden für die

erhöhte Gerinnselbildung verantwortlich gemacht: So werden bei Rauchern signifikant erhöhte Fibrinogenspiegel nachgewiesen [52], die sich nach Abstinenz vom Rauchen wieder normalisieren. Rauchen erhöht die Aktivität von Tissue-Faktor und erniedrigt die Plasmakonzentration von Tissue-Faktor-Pathway-Inhibitor-1, wodurch das thrombotische Potenzial erhöht wird [4, 62, 81]. Eine Verminderung der endogenen Fibrinolysekapazität ist bei Rauchern nachgewiesen worden. So finden sich bei ihnen erhöhte Plasmaspiegel von PAI-1 und eine verminderte Freisetzung von t-PA nach endothelialer Stimulation [65, 66]. Eine besonders wichtige Rolle dürfte bei Rauchern die Aktivierung der Thrombozyten zu vermehrter Adhäsion und Aggregation spielen [34, 80]. Bei Rauchern ist sowohl die Expression von P-Selektin als auch von CD40-Liganden signifikant gesteigert. Die Einnahme von Aspirin kann die Thrombozyten-Aktivierung und Thrombusbildung nicht verhindern [44, 70].

Tabakabhängigkeit und -entwöhnung

Leitlinien und offizielle Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit wurden von verschiedenen Kommissionen erarbeitet [3, 22, 30, 76, 91]. In Deutschland haben sich inhaltlich die Fachgesellschaften für Angiologie, Kardiologie, die Deutsche Gesellschaft für Nikotinforschung, die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neuroheilkunde und das WHO-Partnerschaftsprojekt Tabakabhängigkeit miteinander abgestimmt. Einige wichtige Punkte dieser Empfehlungen werden im Folgenden in verkürzter Form zusammengefasst.

■ Definition und Diagnostik der Tabakabhängigkeit

Die Rauchertypen lassen sich nach Schweregrad und Abhängigkeit unterteilen. Unproblematischer und meist nicht als abhängig zu bezeichnen sind Raucher, die phasenweise rauchen, z. B. an Wochenenden oder anlässlich gesellschaftlicher Ereignisse, oder die lediglich zu bestimmten Tagesanlässen eine so genannte Genusszigarette (z. B. nach dem Essen) rauchen. Diese Personen, die im Schnitt weniger als 5 Zigaretten täglich rauchen, sind relativ leicht von der Notwendigkeit der Abstinenz zu überzeugen. Dies gelingt besonders anlässlich schwerwiegender gesundheitlicher Ereignisse, wie Herzinfarkt, instabile Angina pectoris oder Schlaganfall.

Eine Tabakabhängigkeit wird nach dem ICD-10 dann angenommen, wenn 3 der folgenden 6 Beurteilungskriterien erfüllt sind:

1. Zwanghafter Wunsch, Tabak zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit über den Beginn, die Beendigung und die Menge des Tabakkonsums.
3. Toleranzbildung
4. Entzugserscheinungen
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen der Vergnügungen im Interesse des Tabakkonsums.
6. Rauchen trotz detailliertem Wissens über die Gesundheitsschäden.

Unter diesen diagnostischen Kriterien sind in Deutschland etwa 40–60% der Raucher abhängig und etwa 17% stark abhängig [6, 50, 51]. Die Klassifikation von abhängigem und nichtabhängigem Konsum ist in der aktuellen Literatur einer dimensional Betrachtung gewichen: Auch international gebräuchlich ist die Diagnostik der Nikotinabhängigkeit mit Hilfe des Fagerström-Tests (Fagerström test for nicotine dependence, FTND) [40]. Der Grad der Abhängigkeit wird u. a. nach dem Zeitpunkt der morgendlich gerauchten Zigarette, nach der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten und dem Rauchertagesprofil bemessen. Jedoch spielen auch die Inhalationstiefe und die verwendete Zigarettenmarke eine wichtige Rolle. Weitere Kriterien der Abhängigkeit sind eine Entzugssymptomatik nach Karenz und erfolglose Ausstiegsversuche in der Anamnese. Neben einer allgemein anamnestischen Erhebung sind gezielt Begleiterkrankungen zu erfragen, die als Folge eines langjährigen Tabakkonsums bedeutsam sind. Die Bestimmung von biochemischen Markern (Nikotinplasmakonzentration; Kotoninspiegel im Serum, Speichel oder Urin; Thiozyanatmessung; Kohlenmonoxidkonzentration in der Ausatemluft) ist möglich, gibt aber keine gesicherten Hinweise auf den Abhängigkeitsgrad.

■ Therapieziel

Grundsätzlich ist Tabakentwöhnung bei einem Patienten in allen Lebensabschnitten sinnvoll. Dies gilt v. a. vor dem Hintergrund der zahlreichen bekannten Gesundheitsschäden des Rauchens. Die Raucherentwöhnung hat 4 wichtige Ziele [3]:

1. Verhütung von Auftreten und Übersterblichkeit vieler mit dem Rauchen assoziierter Erkrankungen.
2. Behandlung und Besserung von Erkrankungen, die mit dem Rauchen assoziiert sind (z. B. chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, koronare Herzerkrankung u. a.).
3. Die Raucherentwöhnung ist Teil des Therapieziels nach durchgemachten Erkrankungen, wie dem Herzinfarkt.
4. Schutz der Nichtraucher.

Grundsätzliches Therapieziel ist die vollständige Entwöhnung. Dies geht in der Regel nur durch einen vollständigen und plötzlichen Stopp des Rauchens (Punkt-Schluss-Methode). Dies gelingt bei einer Reihe von Rauchtypen, auch ohne jede ärztliche Intervention allein aus dem eigenen Willen. Bei abhängigen oder stark abhängigen Rauchern ist dies ohne ärztliche oder psychologische Hilfe dagegen in der Regel nicht erfolgreich. Vielmehr muss mit einem hohen Anteil erfolgloser Rauchstoppversuche gerechnet werden. Dies sollte nicht gleich als Scheitern des therapeutischen Bemühens oder Versagens auf Seiten des Patienten interpretiert werden. Tabakabhängigkeit ist eine chronische Krankheit, und der Weg zu Rauchfreiheit sollte als längerer Prozess betrachtet werden. Bei stark Abhängigen muss man sich anstelle des plötzlichen Rauchstopps häufig auf eine „Reduktionsbehandlung“, d. h. eine partielle Entwöhnung zunächst als Kompromiss einlassen (Reduktionsmethode). Dabei muss erreicht werden, dass der Raucher, zugleich Risikopatient, u. U. mit medikamentöser Unterstützung, seinen täglichen Konsum auf weniger als 10 Zigaretten senkt. Dieser verringerte Zigarettenkonsum ermöglicht oft einen leichteren kompletten Ausstieg. Der Übergang von der Zigarette zur Zigarre oder Tabakpfeife ist dagegen keine günstige Lösung. Häufig können ehemals stark abhängige Zigarettenraucher ihre Bedürfnisse nur durch exzessives Zigarren- oder Pfeifenrauchen stillen. Dieses hat ähnlich ungünstige Auswirkungen wie das Zigarettenrauchen.

■ Beratung und Behandlung zur Tabakentwöhnung

Da die Tabakabhängigkeit sowohl durch eine physische als auch eine psychische Komponente bestimmt ist, müssen in einer Raucherentwöhnung auch beide Komponenten angegangen werden. Die physische Komponente ist durch die Nikotinabhängigkeit charakterisiert und führt beim Rauchstopp zu körperlichen Entzugssymptomen. Diese umfassen Schlafstörungen, dysphorische Stimmung, Reizbarkeit, Nervosität, Unruhe, Müdigkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit, aber auch Obstipation oder Hungergefühl. Die psychische Abhängigkeit äußert sich in einem heftigen Rauchverlangen, dem Unvermögen, auf das Rauchen in bestimmten Situationen zu verzichten und der so genannten allgemein sprachlich umschriebenen „Macht der Gewohnheit“. Das Rauchen wurde „gelernt“ und ist fester Bestandteil des individuellen Verhaltensrepertoires geworden [5, 7]. Die therapeutischen Interventionen sollen dahin zielen, die Bereitschaft des Rauchers zum Ausstieg zu erhöhen und die langfristigen Erfolgsaussichten

durch Auswahl geeigneter Maßnahmen zur Abstinenzsicherung zu steigern.

Ambulante oder stationäre Beratungssituation

Im Vordergrund und Zentrum stehen der ärztliche Rat und das ärztliche Gespräch. Dabei kann der Arzt nur überzeugen, wenn er selbst Nichtraucher ist. Eine Metaanalyse von 39 kontrollierten Studien zur Verminderung des Zigarettenrauchens ergab, dass die persönliche Beratung und Unterstützung durch den Arzt/Therapeuten mit den größten Erfolgsaussichten verbunden ist. Selbst Minimalinterventionen, die weniger als 3 min dauern, verbessern die Abstinenzquoten [57]. Für manche Patienten sind 1 oder 2 min an ernsthafter Beratung alles, was notwendig ist, um das Rauchen aufzugeben. Diese Maßnahme ist nicht nur wirksam, sondern extrem kosteneffektiv bezüglich des Gewinns von zusätzlichen Lebensjahren und wahrscheinlich wesentlich kosteneffektiver als andere therapeutische Maßnahmen wie die Behandlung einer arteriellen Hypertonie oder einer Hypercholesterinämie [87]. So berechnete die Cochrane Study Group für Patienten mit koronarer Herzkrankung eine Reduktion des Mortalitätsrisikos von 36% bei einem Rauchstopp im Vergleich mit einem fortgesetzten Tabakkonsum [19]. Auch eine geplante medikamentöse Intervention zur Aufgabe des Rauchens ist dann besonders effektiv, wenn sie sich mit einem bzw. mehreren ärztlichen Gesprächen verbindet. Empfohlen wird für den routinemäßigen Ratsschlag für einen Rauchstopp durch den Arzt oder einen Mitarbeiter eines Gesundheitsberufs [30] *eine Kurzberatung nach den 5 „A“ s*:

1. Abfragen des Rauchstatus („ask“): Die Rauchgewohnheiten sollten bei allen Patienten und Konsultationen festgestellt werden.
2. Anraten des Rauchverzichts („advise“): Alle Raucher sollten über den Vorteil, das Rauchen aufzugeben, und über die gesundheitlichen Risiken des Weiterrauchens beraten werden.
3. Ansprechen der Aufhörtmotivation („assess“): Es sollte geklärt werden, ob der Raucher bei diesem Kontakt bereit ist, unmittelbar einen Rauchstopp zu vereinbaren. Wenn dies der Fall ist, sollten passende Hilfen angeboten werden.
4. Assistieren beim Rauchverzicht („assist“): Ziel ist die aktive Unterstützung durch Festlegen des Ausstiegsdatums, Erstellen eines Ausstiegsplans, die Einbeziehung des sozialen Umfelds und zusätzlicher Hilfen (s. unten).
5. Arrangieren der Nachbetreuung („arrange“): Ziel ist die Vereinbarung von Nachfolgeterminen zur Rückfallprophylaxe.

Bei der Mehrzahl der Raucher sind eine Klärung und Stärkung der Motivation notwendig, bevor eine Abstinenzvereinbarung wirklich möglich ist. Motivierende Gespräche durch den betreuenden Arzt/Therapeuten erhöhen die Abstinenzbereitschaft und steigern die langfristigen Erfolgsaussichten signifikant. Zum Einsatz kommen kann *die motivierende Intervention nach den 5 „R“ s*:

1. Relevanz aufzeigen („relevance“): Die Motivation des Rauchers soll an seinen körperlichen Zustand, seine familiäre und soziale Situation, an gesundheitliche Bedenken, Alter und andere Merkmale wie frühere Ausstiegsversuche geknüpft werden.
2. Risiken benennen („risks“): Risiken sollen nochmals benannt werden, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenkrebs und andere Krebsarten, chronische Lungenerkrankungen, erhöhte Infektanfälligkeit u. a.
3. Reize und Vorteile des Rauchstopps verdeutlichen („rewards“): Vor allem die positiven Konsequenzen des Nichtrauchens sollen die Motivation begründen.
4. Riegel (Hindernisse und Schwierigkeiten) ansprechen („roadblocks“): Die vermuteten und tatsächlich erlebten Schwierigkeiten sollten angesprochen werden (Gewichtszunahme, Angst zu scheitern, Entzugssymptome, fehlende Unterstützung, Depression, Freude am Rauchen).
5. Repetition („repetition“): Raucher, die nicht ausstiegswillig waren, sollten bei jedem Folgekontakt erneut mit motivationsfördernden Strategien angesprochen werden.

Neben dem Beratungsgespräch kann die Selbsthilfeintervention bei der Aufgabe des Rauchens von Nutzen sein. Hierbei wirken sich besonders professionelles Informationsmaterial und die Einbindung des ehemaligen Rauchers in eine Selbsthilfegruppe günstig aus. Zusätzlich hilfreich ist in vielen Fällen die telefonische Unterstützung. Beratungstelefone für Raucher wurden durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung und das Deutsche Krebsforschungszentrum (Tel.: 06221-424200) eingerichtet. Insgesamt können die Erfolge der von Ärzten und therapeutischem Fachpersonal durchgeführten Beratung nur positiv in ihrer Wirksamkeit eingeschätzt werden. Die besten Resultate werden erzielt, wenn sich verschiedene medizinische Berufsgruppen in der Beratungsintervention engagieren [30, 77]. Außerdem besteht eine starke Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Beratungsintensität und dem Entwöhnungserfolg. Intensivere Entwöhnungsmaßnahmen sind effektiver und sollten zum Einsatz kommen, wenn immer es möglich ist.

Verhaltenstherapeutische Verfahren

Diese Maßnahmen zur Raucherentwöhnung gehen davon aus, dass durch das Rauchen Verhaltensweisen, in denen zur Zigarette gegriffen wird, erlernt und über Konditionierungsprozesse erhalten werden, die folglich im Rahmen dieser verhaltenstherapeutischen Interventionen wieder „verlernt“ werden müssen. Diese verhaltenstherapeutischen Interventionen können als individuelle Behandlung oder im Rahmen von Gruppen durchgeführt werden. Die Wirksamkeit verhaltenstherapeutischer Gruppensitzungen ist gut belegt. Sie sind deutlich wirksamer als z.B. die Durchführung von Selbsthilfeprogrammen [5].

Eine erfolgreiche Tabakentwöhnungsbehandlung setzt voraus, die Mechanismen der Aufrechterhaltung des Risikoverhaltens Rauchen zu kennen und zu berücksichtigen. Die aus der sozialpsychologischen Forschung stammende „Theorie der kognitiven Dissonanz“ versucht die beim Raucher auffällige Widersprüchlichkeit zwischen Beibehalten des Risikoverhaltens trotz Wissens um die Gesundheitsschädlichkeit zu erklären. Dementsprechend versucht der Raucher, die innere Spannung (Dissonanz) durch Scheinargumente für das Rauchen erträglicher zu machen (Konsonanz). Die psychologische Hilfe beim Versuch der Verhaltensänderung sollte deshalb Folgendes beinhalten: sachliche Diskussion der Scheinargumente für das Rauchen, Vermittlung des Nutzens („response-efficacy“) unter Berücksichtigung der persönlichen Wertmaßstäbe und Vermittlung der Machbarkeit („self-efficacy“) und der Zuversicht in die persönliche Kompetenz zur Verhaltensänderung [53]. Diese Interventionen zielen auf eine Erhöhung der kognitiven Dissonanz bezüglich des Rauchens, eine Förderung der Entschlossenheit zur Veränderung des Rauchverhaltens, eine Konkretisierung des Aufhörwunsches und eine Begleitung des Rauchstoppversuchs durch motivierende Gespräche und Angebote professioneller Hilfe [59].

Weitere Therapien wie Aversionsbehandlung, Hypnose und Akupunktur werden zwar häufig angewendet, sind aber in ihrer Wirksamkeit nicht wissenschaftlich belegt [1, 38, 92].

Selbsthilfematerialien

Ihr alleiniger Einsatz hat einen sehr geringen Effekt auf die Ausstiegsquoten. Obwohl Selbsthilfemaßnahmen im Vergleich zur professionell angeleiteten Tabakentwöhnung geringere Abstinenzquoten erzielen, haben sie den Vorteil, dass sie eine größere Reichweite haben [58]. Selbsthilfematerialien, die individualisiert auf die Bedürfnisse einzelner Raucher (z.B. Raucher mit Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen oder Schwangere) zugeschnitten sind, erweisen sich im Vergleich zu Standardmaterialien als effektiver.

■ Pharmakotherapeutische Entwöhnungshilfen

Neben ärztlichem Gespräch und Verhaltenstherapie spielt die medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung eine zunehmende Rolle. Nach US-amerikanischen und europäischen Richtlinien und Empfehlungen zur Tabakentwöhnung gelten Nikotinersatztherapie und Bupropion bei der pharmakotherapeutischen Unterstützung der Tabakentwöhnung als medikamentöse Therapie der ersten Wahl [30, 76, 91]. Sie sind als sichere und effektive Therapien zur Behandlung der Tabakabhängigkeit definiert und von den zuständigen Behörden geprüft und zugelassen.

Nikotinersatztherapie

Sie wurde in den vergangenen 15 Jahren an nahezu 30 Mio. Rauchern weltweit angewandt und in mehr als 100 kontrollierten Studien sowie in Metaanalysen systematisch geprüft bzw. analysiert [49, 85]. Dabei wurden die verschiedenen Formen der Nikotinpräparate (Pflaster, Kaugummi, Nasalspray, Sublingualtablette) untersucht. Insgesamt waren diese Therapieformen über 6–12 Monate im Vergleich zu Placebo eindeutig wirksam. Raucher mit einer starken Nikotinabhängigkeit haben die größten Vorteile von einer Nikotinersatztherapie. Gerade bei starken Rauchern mit erheblicher Abhängigkeit war die kombinierte Anwendung von 2 Nikotinpräparaten (Pflaster und Kaugummi oder Nasalspray) besser wirksam als eine Monotherapie. Es ist davon auszugehen, dass bei der Entwöhnungsbehandlung mit Nikotinpräparaten eine zusätzliche individuelle Beratung und Betreuung des Patienten die Erfolgsquote der Pharmakotherapie deutlich fördern. Prinzip dieser Therapie ist es, zunächst mit den Dosierungen so hoch wie notwendig zu beginnen und die Dosis schrittweise abzubauen. Bei der ärztlichen Führung des Extrauchers muss abgeschätzt werden, wie weit das Rauchverlangen nach dem Rauchstopp zurückgeht, um die Ersatzbehandlung nicht zu zeitig abzusetzen oder die Nikotinzufuhr zu schnell zu reduzieren. Wechselwirkungen zwischen Nikotin und anderen, gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung in stabilem Zustand kann die Nikotinersatztherapie eingesetzt werden. Mehrere Studien zeigten die Sicherheit dieser Behandlung bei diesen Patienten und belegten, dass die Vorteile der Nikotinersatztherapie im Vergleich zu ihren Risiken bei weitem überwiegen. Die Nikotinersatztherapie sollte möglichst

mit einer beratenden Begleitung kombiniert werden. Die Kombination mit der Verhaltenstherapie durch geschulte Leistungserbringer kann die Erfolgsaussichten im Vergleich zu den Ergebnissen einer rein verhaltenstherapeutischen Behandlung oder reinen Nikotinersatztherapie um nahezu das Doppelte verbessern.

Bupropion

Seit 10 Jahren wird in den USA das Antidepressivum Amfebutamon zur Raucherentwöhnung therapeutisch genutzt. Seit 2000 ist es auch in Deutschland zugelassen (Zyban®). Dabei handelt es sich um einen relativ schwachen Aufnahmehemmer für Noradrenalin und Dopamin. Der für den Rauchstopp verantwortliche Mechanismus ist noch unklar, könnte aber mit der Wiederaufnahme der Transmitter zusammenhängen. Bisher liegen nur wenige kontrollierte Studien zu den Wirkungen bei der Raucherentwöhnung vor [45, 48]. Im Allgemeinen wird Bupropion von Rauchern gut vertragen. Aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, erhöhte Krampfanfallneigung, allergische Reaktionen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sollte Zyban® aber nur mit strenger Indikationsstellung und unter ärztlicher Betreuung eingesetzt werden. Bislang liegen keine Daten zur Sicherheit von Bupropion bei der Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder in der Schwangerschaft vor. Eine Kombination von Bupropion und Nikotinpflaster ist sinnvoll und möglicherweise wirksamer als Nikotinpflaster alleine.

Neben den Nikotinpräparaten und Bupropion werden andere Substanzen, wie Clonidin und Nortriptylin zur Raucherentwöhnung eingesetzt. Der antihypertensiv wirkende α -2-Agonist Clonidin kann jedoch aufgrund der begrenzten Erfahrung und der begrenzten Wirksamkeit allenfalls als Mittel der 2. Wahl zur Raucherentwöhnung genutzt werden [36]. Gleiches gilt mit noch mehr Einschränkung für Nortriptylin. Beide Substanzen sind zudem in Deutschland nicht zur Raucherentwöhnung zugelassen.

Kontrolle und Prävention des Tabakkonsums

Der Zigarettenkonsum stellt in den Industrieländern das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko und die führende Ursache frühzeitiger Sterblichkeit dar. Sowohl die Krankheitsbelastung durch Zigarettenkonsum als auch dessen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit sind in ihrem Ausmaß historisch beispiellos. Deshalb wird auch von einer „Tabakepidemie“ gesprochen, der Einhalt geboten werden muss. Die

Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat 1998 die Initiative ergriffen und mit einstimmiger Unterstützung der Weltgesundheitskonferenz die „Framework Convention on Tobacco Control“ (FCTC), die erste weltweit gültige Gesundheitskonvention, vorgelegt [93]. Diese Tabakrahenkonvention wurde durch die Bundesrepublik Deutschland im Dezember 2003 unterzeichnet. Das Bundesministerium für Gesundheit hat das Ziel, „den Tabakkonsum senken“ in die 5 prioritären „Gesundheitsziele“ für Deutschland aufgenommen [74]. Übergeordnetes Ziel der Tabakkontrolle ist die Verringerung des Tabakkonsums durch Maßnahmen, deren Wirksamkeit bereits belegt ist. Die internationalen Erfahrungen zeigen, dass einschneidende Veränderungen des Tabakkonsums sowie eine messbare Verringerung der tabakassoziierten Erkrankungen und Todesfälle nur dann zu erreichen sind, wenn die Bündelung einer Reihe von Maßnahmen zur Tabakkontrolle („policy mix“) aus verschiedenen bevölkerungs- und individuumsbezogenen Vorgehensweisen umgesetzt wird [29]. Als Module eines gebündelten Vorgehens haben sich folgende Maßnahmen als wirksam erwiesen [23]:

- Erhöhung der Tabaksteuer: Bei Tabakwaren verhalten sich Preis und Konsumniveau spiegelbildlich, d.h. mit steigenden Preisen sinkt die Nachfrage. Im Vergleich zu Erwachsenen reagieren Kinder und Jugendliche sowie Personen mit geringem Einkommen deutlicher auf Preiserhöhungen.
- Verbot von Tabakwerbung und Sponsoring: Der Zusammenhang zwischen Tabakwerbung und Konsumverhalten ist belegt. Kinder und Jugendliche sind für Zigarettenwerbung ungleich stärker empfänglich als Erwachsene [39, 61, 63]. Während in Deutschland die Tabakwerbung durch einige wenige gesetzliche Vorschriften geregelt ist, bestehen in den meisten anderen EU-Staaten sehr viel umfassendere Tabakwerbverbote. Die so genannten „Selbstbeschränkungsvereinbarungen“ der Tabakindustrie sind wirkungslos und werden sogar als kontraproduktiv eingeschätzt, da sie den Herstellern dazu dienen können, weiter reichende gesetzliche Vorschriften zu verhindern.
- Schaffung einer rauchfreien Umwelt: Die Schaffung rauchfreier Arbeitsplätze, rauchfreier öffentlicher Einrichtungen wie Schulen, Krankenhäuser, Gastronomie und Sportstätten sowie rauchfreier öffentlicher Verkehrsmittel führt zu einer Verringerung des Tabakkonsums [17]. Für den Raucher erhöht eine rauchfreie Arbeitsumgebung die Anzahl erfolgreicher Entwöhnungsversuche, weil sie die Aufrechterhaltung der Tabakabstinenz erleichtert. Für die Nichtraucher kann somit die unfreiwillige Exposition gegenüber Tabakrauch und die Gefahren des „Passivrauchens“ verringert werden.

- **Abgabe und Vertrieb von Tabakwaren:** Aufgrund des Jugendschutzgesetzes von 2002 ist die Abgabe von Tabakprodukten an Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 16 Jahren verboten. Kontrollen der Einhaltung sowie Sanktionsmöglichkeiten bei Verstößen sind bisher nicht vorgesehen. Darüber hinaus wird Kindern und Jugendlichen durch die breite Verfügbarkeit von Zigarettenautomaten der Zugriff auf Zigaretten wie in sonst keinem anderen Land erleichtert. Die Abschaffung des Automatenverkaufs und die konsequente Einhaltung des Abgabeverbots (ggf. mit Erhöhung der Altersgrenze auf 18 Jahre) sind als Bestandteil eines umfassenden Programms der Tabakkontrolle zu verstehen [24, 31]. Hierzu gehört auch ein Verbot des steuer- und zollfreien Versands über das Internet.
- **Produktregulierung und Verbraucherinformation:** Die Zigarette ist eine Abgabevorrichtung für das Suchtmittel Nikotin und enthält eine Vielzahl zellgiftiger und Krebs erregender Stoffe, die zum Großteil erst während des Verbrennungsprozesses entstehen. Zusatzstoffe wie Ammoniak erhöhen die Bioverfügbarkeit von Nikotin und damit das Abhängigkeitspotenzial von Zigaretten [68]. Andere Zusatzstoffe werden dazu verwendet, um den Geschmack und Geruch zu verbessern, wodurch das Rauchen für Einsteiger insbesondere im Jugendalter angenehmer und genießbarer wird. Die bisherige Produktinformation für Tabakprodukte (Teer- und Nikotingehalt) ist lückenhaft und nicht aussagefähig. Die so genannten „Light“-Zigaretten suggerieren eine geringere gesundheitliche Schädigung, bewirken bei den meisten aber ein kompensatorisches Rauchverhalten mit Steigerung der Inhalationstiefe und der Zughäufigkeit [88]. Eine vollständige und präzise Information über die Inhaltsstoffe, Zusatzstoffe und die Bestandteile des Tabakrauches und deren Konzentration wird in klarer und verständlicher Form gefordert.
- **Verbesserung der Beratungs- und Behandlungsangebote:** Die Versorgungssituation für entwöhnungswillige Raucher ist in Deutschland ungenügend. Es stehen wenig qualifizierte Helfer für die Tabakentwöhnung zur Verfügung. Bestehende Wissensdefizite zur Tabakabhängigkeit/-entwöhnung und eine fehlende Kostenerstattung für therapeutische Maßnahmen stellen für Angehörige der Gesundheitsberufe ein wichtiges Hindernis für die Ausstiegsberatung und -behandlung rauchender Patienten dar. Zu fordern sind eine Professionalisierung der Gesundheitsberufe in der Tabakentwöhnung (Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen), eine leicht zugängliche Infrastruktur für Tabakentwöhnung in der ärztlichen Versorgung (Praxen, Kliniken, Suchtberatungsstellen, sozialpsychiatrische Dienste, Rehabilitationseinrichtungen) sowie eine Kostenerstattung für professionelle Entwöhnungsberatung und -behandlung durch hierfür qualifizierte Einrichtungen.

Internetlinks

www.bzga.de
www.dkfz.de
www.rauchfrei.de
www.who.int/tobacco
www.cdc.gov/tobacco
www.surgeongeneral.gov/tobacco
www.treattobacco.net

Literatur

1. Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J (2001) Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD001008
2. Ambrose JA, Barua RS (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 43:1731–1737
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2001) Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit. *Arzneiverord Praxis. Sonderheft*
4. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ (2002) Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation* 106:905–908
5. Batra A (2002) Tabakabhängigkeit – Evidenzbasierte Strategien der Behandlung. *Z Ärztl Fortb Qualitätssich* 96:281–286
6. Batra A, Fagerström KO (1997) Neue Aspekte der Nikotinabhängigkeit und Raucherentwöhnung. *Sucht* 43:277–282
7. Batra A, Buchkremer G (2004) Tabakentwöhnung. Ein Leitfaden für Therapeuten. Kohlhammer, Stuttgart
8. Baumert J, Ladwig KH, Döring A, Löwel H, Wichmann HE (2005) Zeitliche Veränderungen und Einflussfaktoren des Rauchverhaltens im Hinblick auf die Umsetzung von Präventionsmaßnahmen. *Gesundheitswesen* 67: Sonderheft 1
9. Beckmann JS, Koppenol WH (1996) Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 271:C1424–1437
10. Benowitz N, Gourlay SG (1997) Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 29:1422–1431
11. Blüher B (2005) Anonyme Befragung der Schüler der Regelschulen, einschließlich Hauptschulabschluss, Gymnasien, Berufsschulen und Förderzentren im Altenburger Land zum Rauchverhalten im Jahr 2004. *Gesundheitswesen* 67:30–31

12. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2004) Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2004. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln
13. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek, Virmani R (1997) Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 336:1276–1282
14. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R (1998) Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 97:2110–2116
15. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al (1993) Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88:2149–2155
16. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al (1996) Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 334:150–154
17. Centers of Disease Control and Prevention (2000) Achievements in Public Health, 1900–1999. Changes in the Public Health System. *JAMA* 283:735–738
18. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE (1989) Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 298:784–788
19. Critchley J, Capewell S (2004) Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD003041
20. Czernin J, Sun K, Brunken R, Bottcher M, Phelps M, Schelbert H (1995) Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 91:2891–2897
21. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R (1998) Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279:1477–1482
22. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2004) Tabakbedingte Störungen „Leitlinie Tabakentwöhnung“. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Lübeck
23. Deutsches Krebsforschungszentrum (2002) Gesundheit fördern – Tabakkonsum verringern: Handlungsempfehlungen für eine wirksame Tabakkontrollpolitik in Deutschland. Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
24. DiFranza JR, Peck RM, Radecki TE, Savageau JA (2001) What is the potential cost-effectiveness of enforcing a prohibition on the sale of tobacco to minors? *Prev Med* 32:168–174
25. Doll R, Peto R, Wheatley K (1994) Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 309:901–911
26. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I (2004) Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328:1519–1527
27. Ezzati M, Lopez AD (2003) Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 362:847–852
28. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD (2005) Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 112:489–497
29. Fichtenberg CM, Glantz SA (2000) Association of the California tobacco control program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med* 343:1772–1777
30. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al (2000) Smoking cessation. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 283:3244–3254
31. Forster JL, Hourigan M, McGovern P (1992) Availability of cigarettes to underage youth in three communities. *Prev Med* 21:320–328
32. Fortmann SP, Haskell WL, Williams PT (1986) Changes in plasma high density lipoprotein cholesterol after changes in cigarette use. *Am J Epidemiol* 124:706–710
33. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE (1991) Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 277:133–138
34. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y (1999) Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 93:271–278
35. Glantz SA, Parmeley WW (1995) Passive smoking and heart disease: mechanisms and risk. *JAMA* 273:1047–1053
36. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL (2004) Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000058
37. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S (1986) Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 320:454–456
38. Hajek P, Stead LF (2004) Aversive smoking for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000546
39. Hastings G, Ryan H, Teer P, MacKintosh AM (1994) Cigarette advertising and children's smoking: why Reg was withdrawn. *BMJ* 309:933–937
40. Heatherton TF, Kozlowski LT, Trecker RC, Fagerström KO (1991) The Fagerström questionnaire for nicotine dependence in a revision of the fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict* 86:1119–1127
41. Heitzer T, Just H, Münzel T (1996) Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 94:6–9
42. Heitzer T, Brockhoff C, Mayer B et al (2000) Tetrahydrobiopterin improves endothelium-dependent vasodilation in chronic smokers: evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Circ Res* 86:36–41
43. Helmert U, Buitkamp M (2004) Die Veränderung des Rauchverhaltens in Deutschland von 1985 bis 2002. *Gesundheitswesen* 66:102–106
44. Hung J, Lam JY, Lacoste I, Letchacovski G (1995) Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 92:2432–2436
45. Hurt RD, Sachs D, Glover ED (1997) A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 337:1195–1202
46. Jaimes EA, DeMaster EG, Tian RX, Raj L (2004) Stable compounds of cigarette smoke induces endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1031–1036
47. John U, Hanke M (2001) Tabakrauch – attributable Mortalität in den deutschen Bundesländern. *Gesundheitswesen* 63:363–369
48. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 340:685–689
49. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH et al (1996) The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 335:1792–1798
50. Junge B (1997) Tabak – Zahlen und Fakten zum Konsum. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg) *Jahrbuch Sucht* 1997. Neuland, Geesthacht, S19–31

51. Junge B, Nagel M (1999) Rauchverhalten in Deutschland. *Das Gesundheitswesen* 61:121-125
52. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ (1987) Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 113:1006-1010
53. Keller S (1999) Motivation zur Verhaltensänderung: Das transtheoretische Modell in der Forschung und Praxis. Lambertus, Freiburg
54. Kraus L, Augustin R (2001) Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000. *Sucht* 47: S7-S87
55. Lampert T, Thamm M (2004) Soziale Ungleichheit des Rauchverhaltens in Deutschland. *Gesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 47:2033-1042
56. Lampert T, Burger M (2004) Rauchgewohnheiten in Deutschland - Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurveys 2003. *Gesundheitswesen* 66:511-517
57. Lancaster T, Stead L (2004) Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000165
58. Lancaster T, Stead L (2005) Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD001118
59. Lancaster T, Silagy C, Fowler G (2000) Training health professionals in smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000214
60. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Stamatelopoulou S, Voutsas A, Stamatelopoulou S (1998) Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent arterial dilatation in normal subjects. *Am J Cardiol* 81:1225-1228
61. Lovato C, Linn G, Stead LF, Best A (2004) Impact of tobacco advertising and promotion on increasing adolescent smoking behaviours. *Cochrane Database Syst Rev* CD003439
62. Matetzky S, Tani S, Kangavari S et al (2000) Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 102:602-604
63. McFadyen L, Hastings G, MacKintosh AM (2001) Cross sectional study of young people's awareness of and involvement with tobacco marketing. *BMJ* 322:513-517
64. Morrow JD, Frei B, Longmire AW et al (1995) Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers: smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 332:1198-1203
65. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C et al (1999) Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 99:1411-1415
66. Newby DE, McLeod AL, Uren AG et al (2001) Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 103: 1936-1941
67. Nitenberg A, Antony I, Foulst JM (1993) Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary arteriographic findings. *Am J Med* 95:71-77
68. Pankow JE, Mader BE, Isabelle LM (1997) Conversion of nicotine in tobacco smoke to its volatile and available free-base form through the action of gaseous ammonia. *Environ Sci Technol* 31:2428-2433
69. Patrono C, FitzGerald GA (1997) Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Med* 17:2309-2315
70. Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Stummvoll G et al (1998) Low-dose aspirin does not lower in vivo platelet activation in healthy smokers. *Br J Haematol* 102:1229-1231
71. Petitti DB, Kipp H (1986) The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. *Am J Epidemiol* 123:89-95
72. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M (2003) Mortality from smoking in developed countries 1950-2000, 2nd ed. Oxford, UK (Data updated 15 July 2003) <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco/>
73. Pittilo RM (1990) Cigarette smoking and endothelial injury: a review. *Adv Exp Med Biol* 273:61-78
74. Pott E, Lang P, Töppich J (2003) Gesundheitsziel: Tabakkonsum reduzieren. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 46: 150-155
75. Raij L, DeMaster EG, Jaimes EA (2001) Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction: role of superoxide anion. *J Hypertens* 19:891-897
76. Raw M, Anderson P, Batra et al (2002) WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tob Control* 11:44-46
77. Rice VH, Stead LF (2004) Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD001188
78. Ridker PM (2001) High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103:1813-1818
79. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH (1997) Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-979
80. Rival J, Riddle JM, Stein PD (1987) Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 45:75-85
81. Sambola A, Osende J, Hathcock J et al (2003) Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 107:973-977
82. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA (2004) Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 328:977-980
83. Schröder H, Marrugat J, Elosua R, Covas MI (2002) Tobacco and alcohol consumption: impact on other cardiovascular and cancer risk factors in a southern European Mediterranean population. *Br J Nutr* 88:273-281
84. Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK (1996) Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. *Am J Physiol* 270:H1624-1633
85. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G (2004) Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000146
86. Thamm M, Lampert T (2005) *Tabak - Zahlen und Fakten zum Konsum*. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg) *Jahrbuch Sucht* 2005. Neuland, Geesthacht, S 29-51
87. US Department of Health and Human Services (2000) Reducing tobacco use: a report of the surgeon general. USDHHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA
88. US Department of Health and Human Services (2001) Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine. *Smoking and tobacco control*. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, MA

89. US Department of Health and Human Services (2004) The health consequences of smoking: a report of the surgeon general. USDHHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA
90. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC (1996) Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 93:1488–1492
91. West R, McNeill A, Raw M (2000) Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 55:987–999
92. White AR, Rampes H, Ernst E (2004) Acupuncture for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. CD000009
93. World Health Organization (WHO) The Framework convention on tobacco control (FCTC). Amtliche deutsche Übersetzung vom 2. 4. 2004: Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs. WHO, Genf, <http://www.euro.who.int/tobaccofree>
94. Yokode M, Kita T, Arai H, Kawai C, Narumiya S, Fujiwara M (1988) Cholesteryl ester accumulation in macrophages incubated with low density lipoprotein pretreated with cigarette smoke extract. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:2344–2348
95. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937–952
96. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J (1995) Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 92:1094–1100

P. Mathes
J. Thiery

Die Rolle des Lipidstoffwechsels in der Prävention der koronaren Herzerkrankung

The role of lipid metabolism in the prevention of coronary heart disease

■ **Summary** Prevention of cardiovascular disease should be considered as a continuum from low to high risk: those at the highest risk are patients with clinically manifest cardiovascular disease, followed by subjects without known cardiovascular disease at different levels of risk from high to low. Today there is clear evidence that an independent relationship exists between plasma LDL cholesterol levels and the risk for coronary heart disease. The relationship between other plasma lipoproteins and atherosclerosis is more complex. The threshold for individuals requiring LDL chole-

sterol reduction is determined by epidemiological data, randomized controlled trials, and economic considerations. Patients with familial dyslipidemia suffer early coronary morbidity and mortality. For these patients, consequent lowering of LDL cholesterol should be the primary objective. For patients with established coronary heart disease or other atherosclerotic disease and for those with diabetes, there is significant evidence that reducing LDL cholesterol, irrespective of the initial values, reduces the risk of further coronary events, stroke, and total mortality. For asymptomatic individuals, the treatment of plasma lipids should be based on their absolute coronary risk, including other cardiovascular risk factors. The goals for plasma LDL cholesterol have been set in national and international recommendations. The goals for LDL cholesterol in patients with low, moderate and high coronary risk are < 160, < 130 and 100 mg/dl, respectively. In some very high risk patients LDL level markedly below 100 mg/dl should be aimed at. HDL cholesterol and triglyceride measurements should be used to identify individuals at high multifactorial risk of cardiovascular disease and used as additional considerations in the selection of lifestyle and drug interventions.

■ **Key words** Prevention of cardiovascular disease – LDL cholesterol – atherosclerosis – lipid-lowering-treatment – life-style changes – guidelines

■ **Zusammenfassung** Die bevölkerungsweite und individuelle Lipidintervention zur Prävention der koronaren Herzerkrankung richtet sich nach einem kontinuierlich steigenden Risiko. Patienten mit einer klinisch manifesten Herzerkrankung weisen das höchste Risiko auf, gefolgt von Individuen ohne bekannte koronare Herzerkrankung mit hoher und niedriger Risikokonstellation. Die Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentration ist unabhängig von anderen Risikofaktoren sehr eng mit dem Risiko für eine koronare Herzerkrankung verbunden. Die Assoziation der Atherosklerose mit anderen Plasmalipiden und Lipoproteinen (Triglyzeride, HDL) ist komplexer. Die von dem individuellen Risiko bestimmten Zielwerte des LDL-Cholesterins zur Prävention der koronaren Herzerkrankung sind heute in nationalen und internationalen Empfehlungen auf der Basis epidemiologischer Befunde, randomisierter klinischer Endpunktstudien und unter Berücksichtigung ökonomischer Aspekte definiert. Eine Therapie der Fettstoffwechselstörung ist bei Patienten mit einer fami-

Prof. Dr. P. Mathes (✉)
Rehabilitationszentrum München
Carl-Wery-Str. 26
81739 München, Germany

Prof. Dr. J. Thiery
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Molekulare
Diagnostik
Universitätsklinikum Leipzig, AöR
04103 Leipzig, Germany

liären Hypercholesterinämie auch unabhängig vom Vorhandensein anderer Risikofaktoren indiziert. Eine konsequente LDL-Cholesterin-Senkung, unabhängig von der LDL-Basiskonzentration, ist bei Hochrisikopatienten mit manifester koronarer Herzerkrankung, mit Diabetes mellitus sowie bei anderen klinischen Manifestationen der Atherosklerose indiziert. Bei asymptomatischen Personen richtet sich das Ziel der LDL-Choles-

terin-Senkung nach dem globalen Risiko unter Berücksichtigung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die LDL-Cholesterin-Zielwerte wurden in nationalen und internationalen Empfehlungen festgelegt. Bei einem Hochrisikopatienten soll ein LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl deutlich erreicht werden, bei einem mäßigen koronaren Risiko sollen die LDL-Cholesterin-Konzentrationen unter 130 mg/dl, bei einem geringen Ri-

siko unter 160 mg/dl liegen. HDL-Cholesterin und Triglyzeride sollten in die Bewertung des multifaktoriellen Risikos und bei der Wahl der Therapie und Lebensstiländerungen mit einbezogen werden.

■ **Schlüsselwörter** Prävention – koronare Herzerkrankung – Atherosklerose – LDL-Cholesterin – Cholesterinsenkung – Lebensstiländerung – Empfehlungen

Lipoproteinstoffwechsel und Atherosklerose

Störungen des Lipoproteinstoffwechsels, insbesondere eine Erhöhung der Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentration, sind die führenden Ursachen für die Entstehung einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung. So weisen etwa 70% der Patienten mit einer vorzeitigen koronaren Herzerkrankung eine Störung des Lipoproteinstoffwechsels auf.

Die Lipide (Cholesterin, Triglyzeride, Phospholipide) werden im Plasma in Form von Lipoproteinen transportiert. Die physiologische Funktion der Plasmalipoproteine besteht im Transfer der Lipide zu den verschiedenen Geweben und Organen. Die Lipide dienen hier der Energieversorgung, dem Membranaufbau, der Produktion von Steroidhormonen und der Bildung von Gallensäuren. Die Eiweißanteile der Lipoproteine, die Apolipoproteine, wirken als Kofaktoren lipolytischer Enzyme und vermitteln als Liganden die Bindung der Lipoproteine an spezifische Zellrezeptoren. Über die Rezeptoraktivität wird die Elimination der Lipoproteine aus dem Plasma reguliert.

Die Plasmalipoproteine werden nach ihrer Flotation im Dichtegradienten der Ultrazentrifuge in 5 Hauptklassen unterteilt: Chylomikronen, VLDL, IDL, LDL und HDL. Chylomikronen und Remnantpartikel (IDL) kommen normalerweise im Nüchternplasma nicht vor. Erstere sind nicht atherogen, da sie aufgrund ihrer Größe die Gefäßwand nicht penetrieren können. Abbaustufen der endogen gebildeten VLDL (Remnants oder IDL) und die LDL können dagegen in die Gefäßwand eindringen und einen atherosklerotischen Prozess auslösen und fördern. Die HDL besitzen eine Funktion als Cholesterinakzeptoren und können Gewebecholesterin wieder mobilisieren. Dieser reverse Cholesterintransport durch die HDL wird teilweise durch das Enzym CETP wieder aufgehoben. Es vermittelt den Transfer von Cholesterinestern der HDL im Austausch gegen Triglyzeride auf

die VLDL und LDL, sodass auch das aus dem Gewebe mobilisierte Cholesterin vorwiegend über den LDL-abhängigen Stoffwechselweg aus dem Plasma entfernt werden muss. Vorrangige Ziele therapeutischer Maßnahmen in der primären und sekundären Prävention der koronaren Herzerkrankung müssen daher eine konsequente Reduktion der LDL mit möglichst gleichzeitiger Erhöhung der HDL-Plasmakonzentration sein [2].

Die Atherogenität der LDL ist Folge der Speicherung ihres Cholesterinanteils durch Makrophagen der Gefäßwand. Die Aufnahme der LDL durch Gefäßwandzellen erfolgt abhängig von deren lokaler Modifikation, die durch oxidative, enzymatische oder auch strukturelle Prozesse und Glykosylierung verursacht wird. Oxidierte LDL führen zu einer inflammatorischen Reaktion des Endothels und zur Entwicklung einer Endotheldysfunktion. Durch die Einwanderung monozytärer Makrophagen und die Ausbildung von Schaumzellen kommt es schließlich zur Entwicklung eines cholesterinreichen Atheroms mit der späteren Gefahr der Plaqueruptur. Eine früh eingeleitete Prävention der Fettstoffwechselstörung durch Reduktion der LDL-Cholesterin-Konzentration hat daher direkten Einfluss auf die primäre und sekundäre Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung [5, 9, 11, 17].

■ Exogener Lipoproteinstoffwechsel und sein Bezug zur Atheroskleroseentstehung

Der exogene Stoffwechselweg der Lipide beginnt mit der intestinalen Absorption von Sterolen und Fettsäuren. Im Darmlumen bilden Cholesterin und Pflanzensterole gemeinsam mit Gallensäuren Mizellen. Sterole werden nach neueren Erkenntnissen über selektive Wege wie das Niemann-pick-C1-like-1-Protein (NPC1L1) oder die Aminopeptidase N (CD13) in die Darmmukosa aufgenommen. Triglyze-

ride, Cholesterinester sowie freies Cholesterin werden im Enterozyten weiter mit ApoB-48 als Transporteiweiß zu Chylomikronen zusammengebaut und über den Lymphstrom an die Zirkulation abgegeben. In dieser vermittelt die Lipoproteinlipase die Hydrolyse von Triglyzeriden und damit die Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Kern des Lipoproteinpartikels. Dadurch kommt es zu einer fortschreitenden Verkleinerung der Chylomikronen mit Anlagerung kleiner Apolipoproteine. Die freien Fettsäuren werden von verschiedenen Organen (z. B. Muskulatur) direkt als Energiequelle benutzt, z. T. aber auch wieder zu Triglyzeriden aufgebaut (z. B. Leber) oder als solche im Fettgewebe gespeichert. Das Endprodukt des Chylomikronenstoffwechsels sind Chylomikronenremnants, die nur noch einen kleinen Lipidkern enthalten. Sie werden über Apo-E als hochaffinen Liganden über einen hepatischen Chylomikronenremnantrezeptor von der Leber aufgenommen. Die potenzielle atherogene Bedeutung der Chylomikronenremnants selbst ist umstritten. Eine lang anhaltende fettreiche Fehlernährung mit hohem Cholesteringehalt und hohem Anteil an gesättigten Fetten führt auf Dauer zu einer Herunterregulation der LDL-Rezeptor-Aktivität in der Leber und hat somit indirekt Einfluss auf die Höhe der LDL-Plasmakonzentration. Eine Reduktion von Nahrungscholesterin und gesättigten Fetten muss daher Ziel jeder Therapie von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sein. Dies ist durch eine konsequente und anhaltende Veränderung des Ernährungsverhaltens, durch körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion zu erreichen. Zusätzlich stehen heute unterstützend medikamentöse Resorptionsinhibitoren zur Verfügung, die selektiv die Aufnahme von Sterolen durch den Darm reduzieren.

■ Endogener Lipoproteinstoffwechsel und sein Bezug zur Atheroskleroseentstehung

Endogene cholesterinreiche Lipoproteine (VLDL-Remnants, LDL, Small-dense-LDL) und ihre Modifikation sind kausal für die Entstehung der Atherosklerose verantwortlich. Sie spielen bei der Prävention der koronaren Herzerkrankung eine zentrale Rolle. Der endogene Lipoproteinstoffwechsel beginnt mit der Synthese triglyzeridreicher VLDL in der Leber. Sie enthalten in ihrem Kern Triglyzeride (60% der Gesamtmasse) und Cholesterinester (20% der Gesamtmasse). Die reifen VLDL werden von der Leber in die Blutzirkulation abgegeben. Ihre VLDL-Hülle enthält neben Apo-B100 auch Apo-CII, Apo-CIII und Apo-E. Apo-CII wirkt als Kofaktor für die Lipoproteinlipase, während Apo-CIII das Enzym inhibiert. Apo-B100 und Apo-E sind Liganden des

LDL-Rezeptors (Apo-B/-E-Rezeptor). In der Zirkulation wird der Triglyzeridanteil der VLDL durch die endothelständige LPL hydrolysiert. Durch die Lipolyse wird der Kern der VLDL verkleinert. Es entstehen VLDL-Remnant-Partikel (so genannte IDL). Der hierbei auftretende Membranüberschuss der VLDL-Remnants (Phospholipide, freies Cholesterin, Apo-A, -C und -E) wird auf HDL übertragen. Ein großer Teil der VLDL-Remnants wird durch den LDL-Rezeptor oder einen Remnantrezeptor direkt von der Leber aus der Zirkulation geklärt. Der verbleibende Teil wird durch die hepatische Lipase (HL) weiter zu LDL abgebaut.

Die LDL-Partikel bestehen in ihrem Kern zum überwiegenden Anteil aus Cholesterinestern mit nur einem relativ geringen Anteil an Triglyzeriden. Sie besitzen nur eine Apolipoproteinkomponente, das Apo-B100, und transportieren etwa 80% des gesamten Plasmacholesterins. LDL werden zu etwa 70% über den LDL-Rezeptor aus der Blutzirkulation entfernt, etwa 30% werden über einen von diesem unabhängigen Weg eliminiert. Das zentrale Organ der LDL-Rezeptor-vermittelten Aufnahme ist die Leber. Sie ist daher ganz entscheidend für die Regulation der Plasmacholesterinkonzentration verantwortlich. Die über den LDL-Rezeptor vermittelte Aufnahme von LDL in die Zelle unterliegt einer negativen Feedbackkontrolle, die vom Cholesterinbedarf der Zelle abhängig ist. So wird die LDL-Rezeptor-Produktion in Zellen mit einer positiven intrazellulären Cholesterinbilanz herunterreguliert. Umgekehrt kommt es zu einer Stimulation der LDL-Rezeptor-Produktion, wenn im Fall einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (z. B. Statine), dem Schlüsselenzym der intrazellulären Cholesterinsynthese, die intrazelluläre Cholesterinkonzentration absinkt. Die erhöhte LDL-Rezeptor-Aktivität führt zu einer gesteigerten hepatischen LDL-Aufnahme aus der Zirkulation und damit zu einem Abfall der Plasmacholesterinkonzentration. LDL-Partikel, die nicht über den LDL-Rezeptor geklärt werden, können durch einen nichtregulierten Weg über Multiligandenrezeptoren (Scavenger-Rezeptoren, CD36) aus der Zirkulation entfernt werden. Voraussetzung hierzu ist eine Modifikation der LDL-Partikel, die an extrazellulärer Matrix (Proteoglykane) in der Gefäßwand retinieren (z. B. Oxidation durch Sauerstoffradikale, enzymatische Modifikation, Aggregation). Die Aufnahme von modifizierten LDL über diesen nichtregulierten Weg kann in der Gefäßwand zu einer Akkumulation von Cholesterinestern in Makrophagen und zur Ausbildung von Schaumzellen führen. Dieser Prozess trägt entscheidend zur Entstehung und Progression einer atherosklerotischen Plaque bei. Freigesetzte oxidierte Phospholipide und Oxisterole wirken als inflammatorische Stimuli und führen durch weitere Zellaktivierung zu

dem Bild einer chronisch-inflammatorischen Gefäßreaktion [4].

Der Mensch ist nicht in der Lage, den Sterolring des Cholesterins abzubauen. Daher muss der Überschuss an Sterolen über die Galle und den Darm aus dem Körper eliminiert werden. Dies ist nur durch eine Abgabe von Cholesterin durch die Zellen und durch Akzeptoren für überschüssiges Gewebecholesterin möglich. In diesen „reversen Cholesterintransport“ sind die HDL zentral eingebunden. An ihrer Bildung sind mehrere Stoffwechselprozesse beteiligt. Von der Leber und dem Darm werden kleine, unreife HDL-Partikel („nascent HDL“) die aus Phospholipiden und Apolipoproteinen bestehen, in die Zirkulation abgegeben. Eine weitere Quelle der HDL sind Membrankomponenten, die nach Triglyzeridhydrolyse der Chylomikronen und VLDL im Überschuss auftreten. Die noch unreifen HDL-Partikel (HDL₃) sind in der Lage, freies Cholesterin aus dem Gewebe und von anderen Lipoproteinen aufzunehmen. Der Transfer von intrazellulärem Cholesterin zur Zellmembran ist ein aktiver Vorgang, der u. a. durch die ABCA1-Transfer-Kassette reguliert wird. HDL-Cholesterin kann durch Transferproteine auf andere Lipoproteinklassen übertragen werden. Dieser Weg ist für einen Austausch von Cholesterinestern der HDL mit Triglyzeriden der VLDL verantwortlich, wie dies charakteristischerweise bei einer diabetischen Stoffwechselstörung mit Hypertriglyzeridämie und niedrigen HDL-Spiegeln beobachtet wird. Niedrige HDL-Cholesterin-Konzentrationen sind somit Ausdruck eines gestörten Triglyzeridstoffwechsels mit einem reduzierten Abtransport von Gewebecholesterin. Ziel in der Prävention der koronaren Herzerkrankung ist daher eine Verbesserung der Cholesterinabgabe des Gewebes, die durch eine Erhöhung der HDL-Cholesterin-Konzentration erreicht werden kann [1, 2, 9].

Fettstoffwechselstörungen mit kardiovaskulärem Risiko

Die bekannte enge Assoziation zwischen der Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentration und dem steigenden Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist heute durch eine Vielzahl epidemiologischer und großer klinischer Interventionsstudien mit hohem Evidenzgrad belegt [8, 18]. Diese Konstellation trifft sowohl für Individuen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung zu als auch für Patienten mit dokumentierter Koronargefäßerkrankung [9, 14]. Sie findet sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen, wobei das kardiovaskuläre Risiko für eine vorzeitige koronare Herzerkrankung bei Frauen niedriger ist [14]. Die atherogene Rolle der LDL wird durch wei-

Tab. 1 Präanalytische Einflussgrößen der Fettstoffwechseldiagnostik

Biologische Einflussgrößen	Alter Geschlecht intraindividuelle Variabilität	
Lebensstilfaktoren	Diät Übergewicht Rauchen Alkohol Koffein Körperliches Training Stress	
Klinische Einflussgrößen	Sekundäre Krankheiten	Hypothyreose Diabetes mellitus Hypophyseninsuffizienz Prophyrurie Nephrotisches Syndrom Niereninsuffizienz Gallenwegserkrankungen mit Cholestase Morbus Gaucher Glykogenspeichererkrankheiten Morbus Tay-Sachs Verbrennungen Infektionen Myokardinfarkt usw.
	Medikamente	Diuretika β-Blocker Sexualhormone Immunsuppressiva Chemotherapeutika usw.
	Schwangerschaft	
Probenahme, Probenart und Probenlagerung	Nüchtern/Nichtnüchtern Antikoagulationen Lagerung	

tere kardiovaskuläre Risikofaktoren erheblich potenziert [12], sodass bei einer individuellen Einschätzung des kardiovaskulären Risikos immer eine Bewertung des gesamten Risikoprofils (globales Risiko) erfolgen muss (Tabelle 1). Zu diesen Faktoren zählen die kardiovaskuläre Familienbelastung, das Rauchverhalten, der Bluthochdruck und der Diabetes mellitus, das Alter, das Geschlecht, Übergewicht und mangelnde körperliche Aktivität. Darüber hinaus potenzieren bestimmte Formen der Hypertriglyzeridämie („familial combined hyperlipidemia“, Dyslipoproteinämie), niedrige HDL-Konzentrationen sowie hohe Lp(a)-Spiegel das koronare Risiko. Als wichtige verstärkende Faktoren werden auch inflammatorische Akutphaseproteine wie Fibrinogen und CRP sowie erhöhte Homocysteinkonzentrationen diskutiert. Der prädiktive Wert von verschiedenen, mit der koronaren Herzerkrankung assoziierten Genpolymorphismen ist für eine Routineanwendung noch nicht ausreichend gesichert.

Die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung ist in Bevölkerungsgruppen mit einem Gesamtcholeste-

rin $< 3\text{--}3,99$ mmol/l ($< 115\text{--}155$ mg/dl) niedrig, auch wenn andere Risikofaktoren vorhanden sind. Andererseits führen schwere Formen der familiären Hypercholesterinämie bei unbehandelten Patienten praktisch immer zum frühzeitigen Auftreten der koronaren Herzkrankung. Für die primäre und sekundäre Prävention der KHK darf daher die Cholesterinkonzentration nicht isoliert betrachtet werden, sondern die als Therapieziel geforderten LDL-Cholesterin-Zielgrenzen (100, 130, 160 mg/dl bzw. 2,58, 3,36, 4,13 mmol/l) werden durch die individuelle Bewertung des globalen Risikos des Patienten vorgegeben [17]. Die Festlegung der Zielgrenzen nach den Empfehlungen der europäischen und internationalen Konsensuskonferenzen wird zum Abschluss dieses Beitrags erläutert.

Bei der Behandlung der Hypercholesterinämie muss zwischen den primär genetischen und den sekundär erworbenen Formen unterschieden werden. Im Rahmen dieses Beitrags kann nur auf die häufigeren Erkrankungsformen Bezug genommen werden.

■ Primäre Fettstoffwechselstörungen

Die klinisch bedeutsamste Form ist die *familiäre Hypercholesterinämie (FH)*. Sie wird durch Defekte im kodierenden Gen für den Apo-B/E-(LDL)-Rezeptor verursacht. Durch Fehlen oder Funktionsdefizienz der LDL-Rezeptoren kommt es zu einer verminderten Elimination von LDL aus der Zirkulation mit der Folge eines Anstiegs des Plasma-LDL-Cholesterins. In sehr seltenen autosomal-rezessiven Formen der FH ist ein Adaptorprotein für den LDL-Rezeptor gestört. Bis heute wurden weit über 200 Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen entdeckt. Daher ist eine molekulare Diagnostik für die routinemäßige Abklärung des Defekts nur beschränkt geeignet. Bei der homozygoten Form (Häufigkeit 1:1000000) fehlen funktionsfähige LDL-Rezeptoren vollständig. Bei Heterozygotie (Häufigkeit 1:500) ist deren Aktivität 50% vermindert. LDL können daher nicht in ausreichendem Umfang von der Leber aufgenommen und verstoffwechselt werden. Als Konsequenz steigt das LDL-Cholesterin im Blut der homozygoten Patienten bis auf 600–1000 mg/dl (15,51–25,80 mmol/l), bei der heterozygoten Form auf Werte von 350–600 mg/dl (9,03–15,51 mmol/l) an. Bei der homozygoten Form kommt es unbehandelt (Therapie der Wahl: LDL-Apherese) bereits im Kindesalter zu einer schweren Atherosklerose mit Aortenstenose und Herzinfarkt. Bei der heterozygoten Form ist, wenn keine ausreichende Behandlung erfolgt, mit dem ersten Herzinfarkt bei Männern zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, bei Frauen 8–10 Jahre später zu rechnen. Im Alter von 60 Jahren haben 70% der noch leben-

den Männer und 45% der noch lebenden Frauen mit familiärer Hypercholesterinämie klinische Zeichen einer koronaren Herzkrankung.

■ Sekundäre Fettstoffwechselstörungen

Ihnen liegt in vielen Fällen eine polygenetische Disposition zugrunde. Sie werden erst durch exogene und endogene Faktoren manifest. Zu den sekundären Fettstoffwechselstörungen zählen neben der Hypercholesterinämie v. a. die Hypertriglyzeridämie sowie gemischte Hyperlipidämien.

Bei Diabetes mellitus finden sich abnorme LDL-Subgruppen, so genannte „*small-dense-LDL*“, die eine besonders hohe Atherogenität aufweisen. Das Auftreten dieser in der Routinediagnostik schwierig nachweisbaren Partikel ist oft mit hohen Plasmatriglyzerid- und niedrigen HDL-Cholesterin-Konzentrationen verbunden. Small-dense-LDL können im Plasma allgemein erwartet werden, wenn die Triglyzeridkonzentrationen 123 mg/dl (1,4 mmol/l) überschreiten. Small-dense-LDL wurden bei vorzeitiger koronarer Herzkrankheit auch bei jüngeren Patienten nachgewiesen [8]. Eine weitere Gruppe mit häufigen sekundären Fettstoffwechselstörungen sind niereninsuffiziente Patienten und Patienten mit nephrotischem Syndrom. Eine erhöhte Atherogenität der LDL scheint auch bei entzündlichen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis eine Rolle zu spielen. Sekundäre Fettstoffwechselstörungen mit Hypercholesterinämie und kombinierten Fettstoffwechselstörungen finden sich zudem als Folge von Übergewicht, Fehlernährung und mangelnder körperlicher Aktivität. Fehlinterpretiert wird bei älteren Patienten oft eine durch Hypothyreose verursachte Hypercholesterinämie.

Die isolierte *Hypertriglyzeridämie* ist wesentlich seltener mit dem Risiko einer Atherosklerose assoziiert als die Hypercholesterinämie. Sie kann aber in Kombination mit niedrigen HDL-Cholesterin-Konzentrationen ein Hinweis für einen bestehenden oder beginnenden Diabetes mellitus sein. Eine Metaanalyse von 17 populationsbasierten Untersuchungen, die mehr als 46000 Männer und mehr als 10000 Frauen umfasst, zeigte, dass das kardiovaskuläre Risiko mit steigenden Konzentrationen der Plasmatriglyzeride assoziiert war [19]. Niedrige HDL-Cholesterin-Konzentrationen verstärken diesen Befund. Eine moderate Erhöhung der Plasmatriglyzeride verbunden mit niedrigen HDL ist bereits als atherogene Konstellation zu sehen. Schwere Hypertriglyzeridämien sind dagegen praktisch immer durch eine Hyperchylomikronämie verursacht und gelten als Risiko für eine Pankreatitis, nicht für koronare Herzkrankung. Ein Triglyzeridspiegel $> 2,7$ mmol (> 236 mg/dl) wird

insbesondere bei gleichzeitig niedrigen HDL-Cholesterin-Konzentrationen als Hinweis für eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos angesehen.

Niedrige HDL-Cholesterin-Konzentrationen sind mit dem frühen Auftreten einer Atherosklerose assoziiert. Sie weisen auf eine schlechte Prognose bei Patienten hin, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben [9, 18].

Experimentelle Ansätze zeigen, dass HDL selbst antiatherogen wirksam sein können [10, 12]. Es gibt zahlreiche Hinweise, die die Aktivierung der Prosta-zyklinsynthese, die Hemmung Plättchen aktivierenden Faktoren, die antioxidative Kapazität und v.a. die Cholesterinmobilisierung aus Zellen (reversibler Cholesterintransport) betreffen. Die Betrachtung der isolierten Plasmakonzentration des HDL-Cholesterins ist jedoch unzureichend, um die Aktivität des Cholesterinrücktransports und das kardiovaskuläre Risiko zu beurteilen. Eine Erhöhung der Plasma-HDL-Konzentration ist zurzeit noch kein primäres therapeutisches Ziel. Dies wird sich möglicherweise ändern, wenn es sichere pharmakologische Ansätze gibt, die das HDL-Cholesterin und den reversen Cholesterintransport gezielt erhöhen [z.B. Nikotinsäurepräparate in einer verträglichen Galenik, rekombinantes Apolipoprotein A-I, (noch experimentell), PPAR-Agonisten]. Angestrebt werden sollte, insbesondere bei Diabetikern und Koronarpatienten, eine Erhöhung des HDL-Cholesterins >40 mg/dl (1,03 mmol/L) [2].

Eine besonders atherogene Funktion kommt auch dem mit LDL assoziierten Protein, dem *Lipoprotein (a)*, zu. Es besteht aus einem LDL-Molekül und einem über Disulfidbrücken an das Apolipoprotein gebundenen Apolipoprotein(a)-Anteil. Apo(a) zeichnet sich durch eine Teilhomologie mit dem Plasminogenmolekül aus (multiple Replikation des Kringle IV) und kann daher mit diesem um die Bindung an Fibrin konkurrieren. Die physiologische Rolle von Lipoprotein (a) ist nach wie vor ungeklärt. Seine Serumkonzentration ist vorwiegend genetisch determiniert. Der Vererbungsmodus ist autosomal dominant. Bisher sind keine physiologischen Zustände, auch keine Ernährungseinflüsse, bekannt, die seine Konzentration wesentlich verändern. Lp(a)-Serumspiegel über 300 mg/l gehen mit einem erhöhten Risiko für die koronare Herzerkrankung und andere Komplikationen einher, wenn die LDL-Cholesterin-Konzentration gleichzeitig erhöht ist. Lp(a) wird durch Lipidsenker wie Statine oder Ionenaustauscher nicht beeinflusst. In der neueren Diskussion steht zurzeit die Nikotinsäure als Lipidsenker mit einer Lp(a) reduzierenden Komponente.

Eine Beurteilung des atherogenen Risikos ist auch durch die Bestimmung der Proteinkomponente der atherogenen Lipoproteine, *Apolipoprotein B*, möglich.

Es ist die wesentliche Proteinkomponente von LDL, IDL, VLDL und in sehr geringer Konzentration von Chylomikronen. Seine Plasmakonzentration ist somit ein Maß für die Gesamtmenge atherogener Lipoproteine im Plasma. Seine Bestimmung wird grundsätzlich als nützlicher Indikator für das Atheroskleroserisiko eingeschätzt. Problematisch sind die nach wie vor uneinheitlichen Standards der ApoB-Bestimmungsmethoden und die im Vergleich zum LDL-Cholesterin wesentlich schlechtere Studienlage. Apolipoprotein-B-Konzentrationen $>1,5$ g/l (2,73 μ mol/l) sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Die Bewertung des koronaren Risikos sollte sich aber zunächst weiter an der Höhe der Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentration orientieren [19].

Identifikation von Risikopatienten durch Bestimmung der Plasmalipide und Lipoproteine

Nach den Empfehlungen des NCEP orientieren sich die Bewertung des Koronarrisikos und das Therapieziel der Cholesterinsenkung hauptsächlich an der LDL-Cholesterin-Konzentration. Eine bereits bestehende koronare Herzerkrankung und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren verstärken die Gefahr eines Koronarereignisses [17]. In 5 Stufen lässt sich eine individuelle Risikostratifizierung durchführen:

Stufe 1: Bestimmung des Lipoproteinprofils und Klassifikation (Tabelle 2)

- Erste Wahl: Komplettes Lipoproteinprofil (nüchtern 12 h): Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride.
- Zweite Wahl: Nichtnüchternes Gesamtcholesterin und HDL [komplettes Lipoproteinprofil, wenn Gesamtcholesterin ≥ 200 mg/dl (5,16 mmol/l) oder HDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l)].

LDL sollte als Entscheidungsgröße möglichst direkt bestimmt werden. Für Screeninguntersuchungen und im Therapieverlauf kann es auch mit Hilfe der Frie-

Tab. 2 Lipid- und Lipoproteinklassifikation

Gesamtcholesterin [mg/dl] (mmol/l)	< 200 ($< 5,16$)	Wünschenswert
	200–239 (5,16–6,17)	Grenzwertig
	≥ 240 ($> 6,19$)	Erhöht
LDL-Cholesterin [mg/dl] (mmol/l)	< 100 ($< 2,58$)	Optimal
	100–129 (2,58–3,33)	Gut
	130–159 (3,35–4,11)	Grenzwertig hoch
	160–189 (4,13–4,88)	Erhöht
	≥ 190 ($\geq 4,9$)	Pathologisch erhöht
HDL-Cholesterin [mg/dl] (mmol/l)	< 40 ($< 1,03$)	Niedrig
	≥ 60 ($\geq 1,55$)	Hoch

dewald-Formel aus dem Gesamtcholesterin, den Triglyzeriden und dem HDL-Cholesterin berechnet werden:

- in mmol/l: $\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - (0,45 \times \text{Triglyzeride})$
- in mg/dl: $\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - (0,2 \times \text{Triglyzeride})$

Diese Berechnung ist jedoch nur anwendbar, wenn die Konzentrationen der Triglyzeride weniger als 400 mg/dl (4,56 mmol/l) betragen und der Patient nüchtern ist. Bei diabetischer Stoffwechsellaage versagt die Friedewald-Formel in vielen Fällen aufgrund der abnormen Zusammensetzung der VLDL- und LDL-Partikel.

In der europäischen Datenbasis wird auch der Gesamtcholesterin-HDL-Cholesterin-Quotient berücksichtigt. Das Gesamtcholesterin wurde aus logistischen Gründen dem LDL-Cholesterin vorgezogen, weil die Berechnung in der Praxis häufig nur über die fehlerbehaftete Friedewald-Formel erfolgt. Ein Gesamtcholesterin-HDL-Quotient >5 bedeutet ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dieser Quotient ist im mittleren Bereich des Plasmacholesterins (von etwa 190–250 mg/dl; 4,90–6,45 mmol/l) hilfreich.

Zusammenfassend gelten folgende Empfehlungen zur Minimierung präanalytischer Fehler bei der Lipiddiagnostik:

- Lipiddiagnostik nur im Steady-state durchführen (keine Diät- oder Gewichtsänderung des Patienten innerhalb der letzten 2 Wochen)
- Lipiddiagnostik vor Therapieentscheidung wiederholen, Abstand zur Erstuntersuchung soll mindestens 2 Wochen betragen
- Keine starke körperliche Aktivität 24 h vor der Diagnostik
- Blutabnahme am günstigsten nach 12-stündiger Nüchternperiode
- Vor der Blutabnahme sollte der Patient mindestens 5 min sitzen
- Venenstauung nicht länger als 1 min
- Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden und HDL-Cholesterin in Serum- und Plasmaproben möglich, bei Verwendung von EDTA-Plasma Probe unmittelbar bei 2–4 °C kühlen, um Veränderungen der Zusammensetzung zu vermeiden; Werte mit dem Faktor 1,03 multiplizieren
- Für Rückstellproben zur Bestimmung von Gesamtcholesterin ist Lagerung bei –20 °C ausreichend, zur Analyse der Lipoproteine und Triglyzeride Proben bei mindestens –70 °C lagern

Stufe 2: Identifizierung von Hochrisikopatienten. Hierbei handelt es sich um Patienten, deren Risiko für das Auftreten eines schweren koronaren Ereignisses dem eines Patienten mit bereits bestehender

koronarer Herzkrankung äquivalent ist. Hierzu zählen v.a. Patienten mit KHK-Risikoäquivalenten wie andere klinische Manifestationsformen der Atherosklerose (periphere arterielle Verschlusskrankheit, abdominales Aneurysma, symptomatische Karotistenose), Diabetes mellitus oder mit multiplen Risikofaktoren, die zu einem 10-Jahres-Risiko für eine koronare Herzkrankung von $>20\%$ beitragen.

Stufe 3: Identifizierung von führenden das therapeutische LDL-Ziel beeinflussenden Risikofaktoren (außer LDL-Cholesterin). Hier sind zu nennen:

- Zigarettenrauchen
- Hochdruck (RR $\geq 140/90$ mmHg oder antihypertensive Mediaktion)
- Niedriges HDL-Cholesterin (<40 mg/dl, $<1,03$ mmol/l)
 - HDL-Cholesterin ≥ 60 mg/dl ($\geq 1,55$ mmol/l) zählt als „negativer“ Risikofaktor; es kann in der Primärprävention einen Risikofaktor ausgleichen
- Familiäre Vorgeschichte einer KHK
 - KHK bei männlichen Verwandten 1. Grades <55 Jahre
 - KHK bei weiblichen Verwandten 1. Grades <65 Jahre
- Alter (Männer ≥ 45 Jahre; Frauen ≥ 55 Jahre)

Stufe 4: Risikobewertung bei Patienten ohne KHK. Bei Patienten ohne koronare Herzkrankung, aber mit 2 oder mehr führenden Risikofaktoren (Tabelle 3) und bei Hochrisikopatienten (Schritt 2) kann das 10-Jahres-Risiko für eine koronare Herzkrankheit mit Hilfe der Framingham-Risikotabellen oder auf Grundlage der europäischen Scores (MONICA- und PROCAM-Scores) berechnet werden. Die Framingham-Risikotabellen scheinen jedoch das Risiko im Vergleich zu den PROCAM-Daten eher zu überschätzen [7]. Bei Patienten ohne koronare Herzkrankung, die 0–1 führende Risikofaktoren aufweisen, muss keine weitere Risikobewertung erfolgen, da das 10-Jahres-Risiko $<10\%$ beträgt.

Stufe 5. Im letzten Schritt (Tabelle 3) erfolgt anhand der bisher erhobenen Daten eine Beurteilung hinsichtlich der Notwendigkeit einer intensivierten Änderung des Lebensstils (s. unten) bzw. einer medikamentösen Therapie. Die intensivierte Lebensstiländerung („therapeutic lifestyle changes“, TLC) besteht in:

- Reduktion von gesättigten Fetten und Cholesterin (Ziele einer AHA-Step-II-Diät)
- Zusätzliche diätetische Optionen zur LDL-Senkung:
 - Pflanzenstanole/sterole (2 g/Tag)
 - Visköse (lösliche) Fasern (10–25 g/Tag)
- Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität

Tab. 3 Therapeutisches LDL-Ziel in Abhängigkeit vom koronaren Risiko

Risikokategorie	LDL-Therapieziel [mg/dl] (mmol/l)	LDL-Schwellenwert für eine intensivierete Änderung des Lebensstils [mg/dl] (mmol/l)	LDL-Schwellenwert für eine medikamentöse Therapie [mg/dl] (mmol/l)
KHK und KHK-Risikoäquivalente	< 100 (2,58) Optimal: < 70 (1,81)	≥ 100 (2,58)	≥ 130 (3,35) Optional 100–130 (2,58–3,35)
Multiple (+2) Risikofaktoren	≤ 130 (3,35)	≥ 130 (3,35)	10-Jahres-Risiko 10–20% ≥ 130 (3,35) 10-Jahres-Risiko < 10% ≥ 160 (4,13)
0–1 Risikofaktor	≤ 160 (4,13)	≥ 160 (4,13)	≥ 190 (4,91) Optional 160–189 (4,13–4,88)

Anhand verschiedener epidemiologischer Untersuchungen wurden viele weitere Faktoren der Risikoverstärkung für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung evaluiert:

- Übergewicht (BMI ≥ 30)
- Körperliche Inaktivität
- Atherogene Diät
- Lipoprotein (a)
- Homocystein
- Prothrombotische Faktoren
- Proinflammatorische Faktoren
- Gestörte Glukosehomöostase
- Endotheliale Dysfunktion

Bisher liegen jedoch keine kontrollierten Studienergebnisse vor, die nachweisen, dass eine Beeinflussung dieser Faktoren klinisch mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht. Daher nehmen sie zurzeit noch keinen direkten Einfluss auf die Risikostratifikation und Therapieindikation.

Empfehlungen für die Zielwerte einer lipidsenkenden Therapie zur Prävention der koronaren Herzerkrankung

Die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Studien mit angiographischen oder klinischen Endpunkten sowie eine Vielzahl groß angelegter Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung unterstreichen die herausragende Bedeutung der LDL-Cholesterin-Konzentration für die Entstehung der Atherosklerose. Die konsequente Reduktion der Plasma-LDL-Konzentration muss daher eine wesentliche Maßnahme sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention atherosklerotischer Erkrankungen sein.

Dies wird auch in den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Joint Recommendations der American Heart Association/American College of Cardiology übereinstimmend betont [6]. Auf Populationsebene ist der Plasmacholesterinspiegel ein starker Prädiktor für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit. Eine Metaanalyse von 10 Kohortenstudien, die über eine halbe Million Männer und 18 000 ischämische Ereignisse umfasst, zeigte, dass ein 10%iger Anstieg des Plasmakonzentrationsspiegels zu einem Anstieg in der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit um 27% führt. Klinische Studien zur Cholesterinsenkung haben angiographische sowie klinische Endpunkte genutzt. Die Anzahl dieser Untersuchungen ist groß, und zahlreiche Metaanalysen sind erschienen. In der Metaanalyse von Law *et al.* [8] wurden 28 randomisierte Studien untersucht, bei denen Cholesterin durch Ernährung, Medikamente und Operationen gesenkt wurde. Sie umfasst 46 000 Männer und mehr als 4 000 Ereignisse. Die Analyse dokumentierte, dass eine 10%ige Verringerung des Plasmacholesterins von einer 25%igen Verringerung in der Inzidenz koronarer Ereignisse gefolgt ist – in einem Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenbasis für Frauen ist wesentlich schmaler, zeigt jedoch einen ähnlichen Effekt.

lesterinspiegel ein starker Prädiktor für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit. Eine Metaanalyse von 10 Kohortenstudien, die über eine halbe Million Männer und 18 000 ischämische Ereignisse umfasst, zeigte, dass ein 10%iger Anstieg des Plasmakonzentrationsspiegels zu einem Anstieg in der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit um 27% führt. Klinische Studien zur Cholesterinsenkung haben angiographische sowie klinische Endpunkte genutzt. Die Anzahl dieser Untersuchungen ist groß, und zahlreiche Metaanalysen sind erschienen. In der Metaanalyse von Law *et al.* [8] wurden 28 randomisierte Studien untersucht, bei denen Cholesterin durch Ernährung, Medikamente und Operationen gesenkt wurde. Sie umfasst 46 000 Männer und mehr als 4 000 Ereignisse. Die Analyse dokumentierte, dass eine 10%ige Verringerung des Plasmacholesterins von einer 25%igen Verringerung in der Inzidenz koronarer Ereignisse gefolgt ist – in einem Zeitraum von 5 Jahren. Die Datenbasis für Frauen ist wesentlich schmaler, zeigt jedoch einen ähnlichen Effekt.

Cholesterinsenkung

■ Klinischer Nutzen

Therapeutische Veränderungen des Lebensstils sind die essenzielle Basis jeder lipidsenkenden Behandlung. Der klinische Nutzen einer konsequenten Absenkung des Plasma- und des LDL-Cholesterins wurde in 5 großen klinischen Endpunktstudien zur Cholesterinsenkung mit Statinen bestätigt. Diese Studien belegten den Nutzen einer cholesterinsenkenden Therapie bei Risikopatienten und unterstützten die LDL-Zielwerte der „adult treatment panel (ATP) III guidelines“ und der europäischen Empfehlungen [6]. Sie zeigten den Effekt einer LDL-Cholesterin-Senkung unter 100 mg/dl (2,58 mmol/l) bei Hochrisikopatienten (KHK oder KHK-Risikoäquivalenz) und insbesondere den Nutzen einer LDL-Cholesterin-Senkung unter 100 mg/dl (2,58 mmol/l) für Patienten

mit Diabetes mellitus. In ihnen wurde auch nachgewiesen, dass ältere Personen von einer LDL-Senkung profitieren können. Die neuesten Empfehlungen der ATP-III-Empfehlungen sind wie folgt [6]:

- Bei Hochrisikopatienten sollte das LDL-Cholesterin deutlich unter 100 mg/dl (2,58 mmol/l) liegen. Bei Patienten mit besonders ausgeprägt hohem Risiko (z. B. nach Myokardinfarkt und bestehendem Diabetes mellitus) sollte das LDL-Cholesterin unter 70 mg/dl (1,81 mmol/l) gesenkt werden. Dies betrifft auch Hochrisikopatienten dieser Gruppe, die bereits ein Basis-LDL-Cholesterin von kleiner 100 mg/dl (2,58 mmol/l) aufweisen. Wenn bei einem ausgeprägten Hochrisikopatienten hohe Triglyzeride und niedrige HDL-Cholesterin-Konzentrationen vorliegen, kann bei sorgfältiger Überwachung des Patienten ein Statin mit einem Fibrat oder Nikotinsäurepräparat kombiniert werden.
- Bei Patienten mit mittlerem koronarem Risiko (bis zu 2 Risikofaktoren und ein 10-Jahres-Risiko für einen Herzinfarkt zwischen 10 und 20%) sollte als therapeutische Option das LDL-Cholesterin nach der neuesten Studienlage ebenfalls unter 100 mg/dl (2,58 mmol/l) gesenkt werden. Dies betrifft auch Patienten mit mittlerem Risiko und einem LDL-Cholesterin-Basiswert von 100–129 mg/dl (2,58–3,33 mmol/l). Als allgemeine Empfehlung gilt heute jedoch bei einem mittleren Risiko noch ein Zielwert von 130 mg/dl (3,35 mmol/l). Als Maßgabe einer effizienten cholesterinsenkenden Therapie wird bei Hochrisikopatienten und bei Patienten mit mittlerem Risiko eine LDL-Senkung von mindestens 30–40% gefordert [6]. Bei jedem Risikopatienten mit vom Lebensstil abhängigen Risikofaktoren (Übergewicht, körperliche Inaktivität, erhöhte Triglyzeride, niedriges HDL, metabolisches Syndrom) sollte unabhängig von der Höhe des LDL-Cholesterins eine konsequente therapeutische Änderung des Lebensstils erfolgen [6].

Insgesamt wurden in den jüngsten Großstudien mehr als 60 000 Männer und Frauen randomisiert einer kontrollierten cholesterinsenkenden Therapie unterzogen und der Effekt der Cholesterinsenkung auf die klinischen Endpunkte bestimmt [„Heart Protection Study“ (HPS), „Prospective study of pravastatin in the elderly at risk“, „Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial – lipid-lowering trial“ (ALLHAT), „Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – lipid-lowering arm“ (ASCOT-LLA), „Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection – thrombolysis in myocardial infarction“ (PROVE IT)]. Eine detaillierte Übersicht zu diesen Studien wurde kürzlich publiziert [6].

Die Hauptschlussfolgerung dieser Endpunktstudien ist, dass es durch eine LDL-Senkung unter

100 mg/dl (2,58 mmol/l) möglich ist, die Progression der koronaren Herzkrankheit zu verringern und damit auch das Risiko des Herzinfarkts zu senken. Darüber hinaus haben die neueren Untersuchungen gezeigt, dass die Behandlung mit Statinen über die Verringerung der Koronarereignisse hinaus zu einer Verringerung der Ereignisse in zerebrovaskulären und peripheren Gefäßgebieten führt. Die Ergebnisse zeigten, dass kein Unterschied in der Effektivität zwischen Männern und Frauen besteht und dass auch ältere Patienten (>75 Jahre) von dieser Behandlung profitieren.

■ Nichtvaskuläre Mortalität

Diese großen Untersuchungen sowie verschiedene Metaanalysen haben frühere Vermutungen zerstreut, dass die Lipidsenkung eine Ursache für eine erhöhte nichtkardiovaskuläre Mortalität sein könnte. Diese Annahme basierte auf der bei den ersten epidemiologischen Untersuchungen beobachteten J-förmigen Kurve mit einer hohen Mortalität bei sehr geringen Cholesterinkonzentrationen. Die klinischen Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung und neuere epidemiologische Ergebnisse ergaben jedoch eindeutig, dass Tumorerkrankungen und Depression zu niedrigen Cholesterinkonzentrationen als Folge der Krankheit führen können und nicht umgekehrt. Die frühere Diskussion zur Tumorassoziation basierte vorwiegend auf alten Daten zur Cholesterinsenkung durch das heute nicht mehr gebräuchliche Clofibrat [12]. Alle Metaanalysen zeigten jedoch, dass diese Assoziation spezifisch für dieses Medikament war und sich nicht auf die lipidsenkende Therapie selbst übertragen ließ. In der Tat werden die Krebshäufigkeit und die Suizidhäufigkeit durch die heute angewendete Statintherapie nicht beeinflusst [10, 15, 16].

Therapie der Fettstoffwechselstörung

■ Management

Alle Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung und Patienten, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, sollten den Ernährungsempfehlungen folgen, die in diesem Band auf den Seiten (III/15 ff) zu finden sind.

LDL senkende Therapie

Sie ist bei allen Patienten mit koronarer Herzkrankung und KHK-Risikoäquivalenten (s. Schritt 2) indiziert. Sie sollte folgendermaßen durchgeführt werden:

- Patienten mit KHK und KHK-Risikoäquivalenten: LDL-Cholesterin > 100 mg/dl (2,58 mmol/l):
- Intensivierung der Lebensstiländerung
 - Maximale Kontrolle anderer Risikofaktoren
 - Medikamentöse LDL-Cholesterin-Senkung simultan zur Lebensstiländerung
 - Therapie des metabolischen Syndroms mit Fokus auf Gewichtsreduktion und Erhöhung der körperlichen Aktivität
 - Medikamentöse Therapie anderer Lipidrisikofaktoren, für hohe TG/niedriges HDL-Cholesterin: Fibrate oder Nikotinsäure

Bei einem LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (2,58 mmol/l) wird zurzeit mit Ausnahme von bestimmten Hochrisikopatienten [6] keine weitere Absenkung empfohlen. Bei Patienten ohne gesicherten Nachweis einer KHK, aber mit Vorliegen von (+2) Risikofaktoren besteht eine Therapieindikation in Abhängigkeit vom Basis-LDL-Cholesterin (Tabelle 3).

Gegenwärtig stehen eine Reihe unterschiedlicher Medikamente für eine lipidsenkende Therapie zur Verfügung. Die meisten Präparate beeinflussen in erster Linie den endogenen Cholesterinstoffwechsel. So führen die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) als Standardmedikation der gegenwärtigen Lipidtherapie zu einer Inhibition der hepatischen Cholesterinsynthese und damit zu einem Abfall des hepatischen Cholesterinpools (Tabelle 4). Dies führt zu einer vermehrten Bildung von LDL-Rezeptoren und damit zu einer gesteigerten hepatischen Aufnahme von Plasma-LDL und nachfolgend zu einem Abfall des Plasmacholesterins. In einer Vielzahl von Studien konnte die klinische Evidenz dieses Therapieansatzes belegt werden. So führt die Statintherapie zu einer signifikanten Reduktion von schweren Koronareignissen, der Koronarmortalität, der Notwendigkeit kardialer Eingriffe (PTCA/CAVB), des Schlaganfalls und der Gesamtmortalität. Eine darüber hinaus gehende Immunmodulation durch die Statintherapie und Cholesterinsenkung besitzt eine antiinflammatorische Wirkung [3].

Seit kurzem steht ein Wirkstoff mit einem neuartigen Ansatz der Cholesterinsenkung (LDL-C, etwa

-18%) zur Verfügung (Ezetimib). Ezetimib ist ein selektiver Inhibitor der intestinalen Cholesterinresorption und greift in den exogenen Cholesterinstoffwechsel ein. Eine weitere Besonderheit liegt in der Beeinflussung der Phytosterolresorption im Darm. Hierdurch ist auch eine gezielte medikamentöse Therapie von Patienten mit Sitosterolämie möglich. Der klinische Nutzen von Ezetimib in der Prävention der koronaren Herzerkrankung muss jedoch noch in geeigneten klinischen Studien evaluiert werden.

Lipidsenkende Medikamente können auch in Kombination gegeben werden. Bei familiärer Hypercholesterinämie kann z. B. die Kombination eines Ionenaustauscherharzes und eines Statins sehr nützlich sein, ebenso wie die Zugabe von Nikotinsäure. Die Statine können gut mit den neuen Cholesterinresorptionsinhibitoren kombiniert werden, in Einzelfällen sogar mit den Fibraten. Bei der Fibratkombination ist jedoch äußerste Vorsicht geboten. Unter ihr wurden tödliche Rhabdomyolysen beobachtet, und die Patienten müssen sehr sorgfältig instruiert werden, deren initialen Symptome (Myalgie) zu berichten. Bei Patienten unter einer Kombinationstherapie sollte die Serumaktivität der Muskelenzyme vierteljährlich kontrolliert werden.

■ Therapiebeginn nach einem Herzinfarkt

Nach einem Herzinfarkt sollte bald mit einer Statintherapie auch unabhängig von der Höhe des Basis-LDL-Cholesterins begonnen werden, da es durch die Statinwirkung auch zu einer Reduktion der inflammatorischen Gefäßantwort kommt [3]. Es ist zu beachten, dass durch die Aktivierung von Stresshormonen und Mediatoren im Umfeld des Infarkt ereignisses oft eine schnelle Absenkung des LDL-Cholesterins hervorgerufen wird, sodass eine bestehende Fettstoffwechselstörung im akuten Ereignis verdeckt sein kann. Die MIRACL-Studie hat gezeigt, dass eine Behandlung mit Atorvastatin, die innerhalb von 4 Tagen nach dem Herzinfarkt begonnen wurde, das Wiederauftreten von myokardialer Ischämie innerhalb der folgenden 4 Monate verringern kann. Bevor dies zu einer allgemeinen Empfehlung werden kann, sollten die Daten jedoch noch einmal bestätigt werden.

Einen Sonderfall stellen schwerste Formen der Hypercholesterinämie und unter einer medikamentösen cholesterinsenkenden Therapie nicht ausreichend behandelbare Hochrisikopatienten dar. Für diese spezielle Patientengruppe besteht die Therapiemöglichkeit mit der LDL-Apherese. Die extrakorporale Elimination des LDL-Cholesterins mit Reduktion der Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentration um 60–70% ist bei Patienten mit der schweren homozy-

Tab. 4 HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Reduktion LDL	18–55%
Reduktion TG	7–30%
Erhöhung HDL-Cholesterin	5–15%
Wichtige Nebenwirkungen (selten)	Myopathie Anstieg Leberenzyme
Kontraindikationen	Absolut: Lebererkrankungen Relativ: Kombination mit bestimmten Medikamenten

Tab. 5 Medikamentöse Lipidtherapie und LDL-Apherese

Beeinflussung des endogenen Cholesterinstoffwechsels	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) Fibrate Nikotinsäure
Beeinflussung des exogenen Cholesterinstoffwechsels	Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib) Ionenaustauscherharze
LDL-Apherese (HELP)	

goten Form der familiären Hypercholesterinämie (FH 1:100 000) klinisch bereits zur primären Prävention der koronaren Herzkrankung indiziert. Bei Patienten mit anderen Formen der Hypercholesterinämie und bestehender koronarer Herzkrankung ist die LDL-Apherese bei unzureichender medikamentöser LDL-Senkung zur sekundären Prävention der koronaren Herzkrankung indiziert. Der bisher aufgrund der hohen Kosten dieser Therapieform weit oben angesetzte Entscheidungswert der DGK mit 190 mg/dl (4,90 mmol/l) (unter maximaler LDL senkender Therapie) muss aufgrund des nachgewiesenen Nutzens einer LDL-Senkung unter 100 mg/dl (2,58 mmol/l) hinterfragt werden. Hier ist eine Korrektur der Festlegung deutlich unter diesem Schwellenwert zu fordern (Tabelle 5).

■ Therapieziele

Die physiologischen Konzentrationen des LDL-Cholesterins des Menschen liegen bei 40–80 mg/dl (1,03–2,06 mmol/l). Es zeichnet sich ab, dass diese Konzentrationen bei Hochrisikopatienten zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse erreicht werden sollten [6]. Dies scheint jedoch auch von der Wahl der Medikation abhängig zu sein. Post-hoc-Analysen von CARE [13] und WOSCOP [20] zeigten, dass die LDL-Cholesterin-Senkung unter einen Wert von 115 mg/dl (2,97 mmol/l) keine klinische Wirkung mehr hatte, während ähnliche Analysen der 4S-Studie mit Simvastatin oder der LIPID-Studie [16] ergeben, dass es keinen LDL-Spiegel gibt, unterhalb dessen eine weitere Senkung nicht effektiv in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse war. Laut HPS-Studie [9] liegt die günstige Auswirkung der Cholesterinsenkung bei einer Reduktion von 115 auf 75 mg/dl (2,97 auf 1,94 mmol/l) in der gleichen Größenordnung wie bei einer von 155 auf 115 mg/dl (4,00 bis 2,97 mmol/l), bis zu einer Höhe von 75 mg/dl (1,94 mmol/l) gibt es somit keine Schwelle einer therapeutischen Wirksamkeit.

Vorrangiges Ziel muss es sein, zunächst alle Herzinfarktpatienten therapeutisch auf LDL-Cholesterin-Konzentrationen unter 100 mg/dl (2,58 mmol/l) einzustellen. Diese Konzentration wird trotz der positi-

ven Studienlage und Leitlinienempfehlungen (EURO-SPIRE II) in der Herzinfarktnachsorge leider häufig nicht erreicht. Dazu stehen neben der Statintherapie heute Ergänzungen in Form von Resorptionsinhibitoren (Ezetrol®) zur Verfügung. Die Frage, ob eine Hochdosisstatintherapie bessere Resultate erzielen wird als die häufig angestrebten mittleren Spiegel, wird derzeit in 3 Studien untersucht (IDEAL, SURGE und TNT). TNT konnte dieses Konzept nicht eindeutig bestätigen.

Abschließend sollen 3 Fragen zur Lipidsenkung beantwortet werden:

Welches ist das beste Ziel für eine Senkung des LDL-Cholesterins?

Fasst man die Daten der epidemiologischen Untersuchung bei Gesunden, die Subgruppenanalysen der Statinstudien und die Placebodaten randomisierter Studien zusammen, lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Die Beziehung zwischen der Höhe des LDL-Cholesterins und der Häufigkeit koronarer Ereignisse ist eine nichtlineare (E-)Funktion. Die Kurve ist oberhalb eines LDL-Cholesterin-Werts von 100 mg/dl (2,58 mmol/l) deutlich steiler als darunter. Bei einer Betrachtung aller neueren Interventionsstudien lässt sich aus der Assoziation von LDL-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos ableiten, dass für jede Absenkung des LDL-Cholesterins um 30 mg/dl (0,77 mmol/l) eine Reduktion des relativen Risikos um 30% erreicht werden kann. Das relative Risiko bezieht sich dabei auf 1,0 bei einem LDL-Cholesterin von 40 mg/dl (1,03 mmol/l) [6].

Welches ist das beste Kriterium, um die therapeutische Wirksamkeit der Cholesterinsenkung zu bestimmen?

Die Effizienz der LDL-Cholesterin-Senkung steht bei der Beurteilung einer cholesterinsenkenden Therapie im Vordergrund. Bei Hochrisikopatienten sollte grundsätzlich eine LDL-Cholesterin-Senkung um 30–40% erreicht werden [6]. Potenzielle Surrogatmarker der Atherosklerose unabhängig von den LDL-Cholesterin-Konzentration sind Akutphaseproteine (Fibrinogen, CRP), endotheliale Dysfunktion und nichtinvasive bildgebende Verfahren. Der LDL-Zielwert erlaubt eine effiziente Strategie zur LDL-Cholesterin-Senkung, die vom globalen Risiko des Patienten abhängig ist. Er kann als Richtgröße für den Beginn und die therapeutische Erhaltungsdosis dienen.

Wie verhält sich das Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung zur Verringerung der Ereignisse?

Basis-LDL-Cholesterin <100 mg/dl (2,58 mmol/l). Aufgrund der Ergebnisse der HPS-Studie ist bei Hochrisikopatienten eine weitere Absenkung des LDL-Cholesterins empfehlenswert, insbesondere, wenn gleichzeitig eine Erniedrigung der HDL-Cholesterin-Konzentration vorliegt [6].

Basis-LDL-Cholesterin 100–129 mg/dl (2,58–3,33 mmol/l). Eine Absenkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl (2,58 mmol/l) sollte bei der primären KHK-Prävention bei Patienten erfolgen, die sehr niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen aufweisen [6].

Basis-LDL-Cholesterin 130–160 mg/dl (3,35–4,13 mmol/l). Eine LDL-Senkung ist von der Anwesenheit zweier Risikofaktoren abhängig. Ziel sollte eine Senkung unter 130 mg/dl (3,35 mmol/l), nach neueren Empfehlungen auch unter 100 mg/dl (2,58 mmol/l) sein [6].

Basis-LDL-Cholesterin > 160 mg/dl (4,13 mmol/l). Eine LDL-Senkung unter 160 mg/dl ist in der Primärprävention der koronaren Herzerkrankung zunächst durch Lebensstiländerung und diätetisch anzustreben. Bei Konzentrationen über 190 mg/dl (4,90 mmol/l) ist auch zur primären Prävention der koronaren Herzerkrankung eine medikamentöse LDL-Senkung erforderlich.

Prozentuale LDL-Cholesterin-Absenkung. Sie ist ein nützliches Maß des Medikamenteneffekts. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die Höhe des Aus-

gangs-LDL-Cholesterin in epidemiologischen Untersuchungen der wichtigste Risikomarker war und in der Sekundärprävention ein guter Therapiemaßstab ist, denn mit sinkenden Ausgangsspiegeln an LDL-Cholesterin muss auch der Effekt der prozentualen LDL-Absenkung entsprechend abnehmen. Unter einer effizienten Senkung des LDL-Cholesterins bei Hochrisikopatienten versteht man eine LDL-Senkung zwischen 30 und 40%.

Therapeutisch zu erreichende LDL-Cholesterin-Werte. In den vergangenen Jahren wurden unabhängig voneinander in den USA durch das „national cholesterol education program“ (NCEP) und in Europa zunächst von der European Atherosclerosis Society (EAS), später von der Task Force der IAS-Richtlinien zur Behandlung der Hypercholesterinämie entwickelt. Diese haben kürzlich Eingang in die „harmonized clinical guidelines on prevention of atherosclerotic vascular disease“ der International Atherosclerosis Society (IAS) gefunden. Ein hilfreiches Programm zur Einschätzung des individuellen Koronarrisikos auf der Basis der PROCAM-Studie findet sich im Internet unter <http://www.chd-taskforce.de>. Die neuesten Empfehlungen auf der Basis der Metaanalyse der 5 größten Interventionsstudien wurden kürzlich durch das NIH und die AHA vorgestellt

Basis-LDL-Cholesterin <100 mg/dl (2,58 mmol/l). Aufgrund der Ergebnisse der HPS- und der PROVE-IT-Studie ist bei Hochrisikopatienten auch bei einem Basis-LDL-Cholesterin <100 mg/dl (2,58 mmol/l) eine weitere Absenkung des LDL-Cholesterins auf 70 mg/dl (1,81 mmol/l) empfehlenswert, insbesondere, wenn gleichzeitig eine Erniedrigung der HDL-Cholesterin-Konzentrationen vorliegt [6].

Literatur

1. Brewer HB (2004) Focus on high-density lipoproteins in reducing cardiovascular risk. *Am Heart J* 148 [Suppl 1]:S14–S18
2. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C, European Consensus Panel on HDL-C (2004) Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid – a position paper developed by the European consensus panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 20:1253–1268
3. Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C (2005) Statins for atherosclerosis – as good as it gets? *N Engl J Med* 352: 73–75
4. Getz GS (2005) Immune function in atherogenesis. *J Lipid Res* 46:1–10
5. Glass CK, Witztum JL (2001) Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 104:503–516
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al (2004) Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 110:227–239
7. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U (2003) Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 24:937–945
8. Law MR, Wald NJ, Thompson SG (1994) By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 208: 367–372
9. MRC/BHF (2002) Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20535 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7–22
10. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O et al. (2000) Follow-up study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 86:257–262

11. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH (2003) Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 111:1795–1803
12. Report from the Committee of Principal Investigators (1978) A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 40:1069–1118
13. Sacks FM, Moye LA, Davis BR et al. (1998) Relationship between plasma LDL concentration during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation* 97: 1446–1452
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 361:1140–1158
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360:1623–1630
16. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D et al (2002) Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 105:1162–1169
17. Smith SC Jr, Jackson R, Pearson TA et al (2004) Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 109:3112–3121
18. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 344:1383–1389
19. Thiery J, Teupser D, Fiedler GM (2003) Lipide und Störungen des Lipoproteinstoffwechsels. In: Renz H (Hrsg) *Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin*, 1. Aufl. de Gruyter, Berlin
20. WOSCOPS (1998) Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 97:1440–1445

G. Bönner
D.B. Gysan
G. Sauer

Prävention der Atherosklerose Stellenwert der Behandlung der arteriellen Hypertonie

Prevention of arteriosclerosis – Treatment of hypertension

■ **Summary** In most European countries and Northern America, cardiovascular diseases induced by atherosclerosis are the most common cause of death in older people. People surviving acute myocardial infarction or stroke suffer often by disabilities or handicaps. The lifelong care of such patients is expensive and plays a major role for increment of costs in public health systems. Prevention of atherosclerosis will reduce cardiovascular morbidity and mortality, enhance quality of life and prolong lifetime of patients. Therefore the worldwide accepted risk factors of atherosclerosis have to be treated consequently and early enough within the meaning of primary prevention.

Hypertension is one of the six major cardiovascular risk factors and is defined as elevated blood pressure above 140/90 mmHg. In

case of hypertension, diagnostic efforts has to be focussed on detection of additional cardiovascular risk factors, secondary forms of hypertension, end organ damage or associated diseases. All therapeutic strategies are based on life style changes, which cover weight reduction, sodium restriction, controlled alcohol consumption and increment in physical activity. Pharmacotherapy will be added in regard to the global risk of the patient and the success of the life style changes. Selection of antihypertensives and their optimal combination will be determined by associated diseases (compelling indication), side effects and individual response in blood pressure. Goal of treatment is the normalization of blood pressure below 140/90 mmHg independent of age or sex. In diabetics and in case of nephropathy the goal is set lower (below 130/80 mmHg).

There is strong evidence that reduction in blood pressure is followed by a decrease in the incidence of myocardial infarction, stroke, heart failure, nephropathy, and even in cardiovascular mortality. The success of antihypertensive therapy is greater in high risk patients like older people, patients with isolated systolic hypertension or diabetics. Risk reduction correlates well with the degree in blood pressure reduc-

tion. However, to minimize cardiovascular risk in hypertensives all additional risk factors have to be treated too.

■ **Key words** Hypertension – antihypertensive drugs – prevention – lifestyle changes – endorgan damage

■ **Zusammenfassung** Erkrankungen, die durch eine Atherosklerose bedingt sind, stellen in den meisten europäischen Ländern und in Nordamerika die häufigste Todesursache der Menschen im mittleren und höheren Lebensalter dar. Sie haben oft erhebliche körperliche und geistige Einschränkungen zur Folge, führen zu einem volkswirtschaftlichen Produktionsverlust und sind mitverantwortlich für die Kostenexplosion im Gesundheitswesen. Maßnahmen zur Prävention der Atherosklerose sollen die Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen reduzieren, die Lebensqualität verbessern und die Lebenserwartung erhöhen. Die arterielle Hypertonie gilt heute als ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose. Sicher pathologisch sind Werte von 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch und mehr. Die bei arterieller Hypertonie einzuleitenden diagnostischen Maßnahmen dienen

Prof. Dr. Gerd Bönner (✉)
Detlef Bernd Gysan · Gregor Sauer
Klinik Lazariterhof/Baden-Privatklinik
MEDIAN-Kliniken
Herbert-Hellmann-Allee 44
79189 Bad Krozingen, Germany

der Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie und der individuellen Risikostratifizierung einschließlich der Suche nach bereits eingetretenen Folgeschäden. In Abhängigkeit vom bestehenden individuellen Gesamtrisiko wird die Therapie festgelegt. Sie basiert stets auf einer Lebensstiländerung mit Gewichtsreduktion, Salzreduktion, Alkoholbeschränkung und Steigerung der körperlichen Aktivität. Wenn nötig, wird je nach Risiko danach oder sofort parallel die Pharmakotherapie eingeleitet. Die Auswahl der Antihypertensiva und deren Kombination erfolgen

nach den Begleiterkrankungen, der Verträglichkeit und dem Ansprechen des Patienten. Ziel der Therapie ist primär eine Normalisierung des Blutdrucks unter 140/90 mmHg, unabhängig von Alter oder Geschlecht. Bei bestehender diabetischer Stoffwechsellaage bzw. eingeschränkter Nierenfunktion liegt der Zielwert unter 130/80 mmHg. Bei erfolgreicher Senkung des Blutdrucks kann das kardiovaskuläre Risiko positiv beeinflusst werden. Herzinfarkte, Apoplexien, neue Fälle von Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Todesfälle werden reduziert. Dies gilt besonders im höheren Le-

bensalter, bei isolierter systolischer Hypertonie und bei Hochrisikopatienten wie Diabetikern. Die Risikoreduktion korreliert direkt mit dem Ausmaß der Blutdrucksenkung. Weitere bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen müssen neben der Behandlung der arteriellen Hypertonie konsequent zur Senkung des Gesamtrisikos beeinflusst werden.

■ **Schlüsselwörter** Hypertonie – Antihypertensiva – Prävention – nichtmedikamentöse Therapie – Endorganschaden

Einleitung

Die Atherosklerose ist eine systemische Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems, die durch ihre klinischen Manifestationen zu schwer wiegenden Erkrankungen führt. Durch sie bedingte Krankheiten stellen in den meisten europäischen Ländern und in Nordamerika die häufigste Todesursache der Menschen im mittleren und höheren Lebensalter dar. Sie haben entscheidenden Einfluss auf das körperliche und geistige Leistungsvermögen der betroffenen Patienten und damit auch auf die Volkswirtschaft und die Kosten im Gesundheitswesen. In der Prävention der Atherosklerose kommt neben der Beeinflussung der anderen Risikofaktoren der Behandlung der arteriellen Hypertonie eine entscheidende Bedeutung zu, wenn es darum geht, atherosklerotisch bedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Bevölkerung frühzeitig zu verhindern oder zumindest ins höhere Lebensalter zu verlagern.

Definition der Hypertonie

Ein reproduzierbarer, mindestens an 3 verschiedenen Tagen gemessener Blutdruck von 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch und mehr gilt als Hypertonie (Klasse I, Level A). Diese Werte beziehen sich auf die Praxismessung am Oberarm [13, 18]. Die Klassifikation der Hypertonie erfolgt in 3 Graden. Auch der Bereich der Normotonie ist inzwischen wegen des unterschiedlichen kardiovaskulären Risikos in 3 Bereiche unterteilt, wobei ein optimaler Blutdruck

mit niedrigstem kardiovaskulären Risiko unter 120/80 mmHg definiert ist [8, 13, 18] (Tabelle 1).

Vorkommen

In Deutschland findet sich altersstandardisiert eine Prävalenz für alle Hypertonieformen bei Männern von 29,4% in den neuen und von 24% in den alten Bundesländern, bei Frauen entsprechend von 28,4 bzw. 18,3% [27]. Im Rahmen des WHO-MONICA-Projekts wurde in der Region Augsburg 1984/85, 1989/90 und 1994/95 die Hypertonieprävalenz erhoben. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern nimmt die Hypertonie mit dem Alter von weniger als 10% bei 25-Jährigen auf etwa 40–50% bei über 65-Jährigen zu. In den 10 Jahren der Beobachtung hat sich diese Prävalenz nicht nennenswert geändert.

Tab. 1 Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen nach ESH/ESC-Leitlinien [8, 13, 18]

Klassifikation	Systolisch [mmHg]	Diastolisch [mmHg]	
Normotonie	<140	<90	
Optimal	<120	<80	
Normal	<130	<85	} Prähypertonie nach JNC VII [8]
Hochnormal	130–139	85–89	
Hypertonie	ab 140	ab 90	
Schweregrad I	140–159	90–99	
Schweregrad II	160–179	100–109	
Schweregrad III	≥180	≥110	
Isoliert systolisch	≥140	≥90	

Pathogenese

95% aller Hypertonieformen werden der primären Hypertonie zugerechnet. Eine direkte Ursache als Entstehungsgrund ist hier nicht zu finden. Es wurden jedoch mehrere Faktoren identifiziert, die die Entstehung einer primären arteriellen Hypertonie begünstigen. Hierzu zählen als nicht zu beeinflussende Faktoren eine genetische Prädisposition, das Alter und das Geschlecht. Als beeinflussbare Faktoren sind Übergewicht, erhöhter Kochsalz- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel und Stress zu nennen [13]. Etwa 5% aller Hochdruckpatienten haben eine sekundäre Hypertonie, wobei die renalen (3–4%) und endokrinen (1%) Formen deutlich überwiegen [13].

Diagnostik

Sie dient bei arterieller Hypertonie der Differenzierung in primäre oder sekundäre Hypertonieformen, der Suche nach weiteren Risikofaktoren für eine Atherosklerose, dem Nachweis von bereits bestehenden spezifischen Endorganschäden bzw. hypertonie-assoziierten manifesten Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, hypertensive Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder manifeste Niereninsuffizienz. Zu den spezifischen Endorganschäden bei arterieller Hypertonie zählen eine linksventrikuläre Hypertrophie ($>125 \text{ g/m}^2$ bei Männern und $>110 \text{ g/m}^2$ bei Frauen), eine Intima-Media-Verdickung der A. carotis ($>0,9 \text{ mm}$), ein mäßiger Serumkreatininanstieg (bei Männern bis $1,5 \text{ mg/dl}$, bei Frauen bis $1,4 \text{ mg/dl}$) sowie eine Mikroalbuminurie.

Die standardisierte Blutdruckmessung an beiden Oberarmen nach 3–5 min Ruhephase an 3 verschiedenen Tagen zu unterschiedlichen Tageszeiten hat sich bewährt. Um falsch-positive oder falsch-negative Befunde zu minimieren, können ein ambulantes 24-h-Blutdruckmonitoring (ABDM), die Blutdruckmessung während und nach einer Belastungsuntersuchung sowie die Blutdruckselbstmessung durch den Patienten hilfreich sein [13]. Die 24-h-Mittelwerte der ABDM weisen die beste Korrelation zu evtl. Endorganschäden auf (Klasse I, Level A).

Die Basisdiagnostik umfasst das Erheben der Familien- und Patientenanamnese, eine klinische Untersuchung inklusive Blutdruckmessungen an beiden Armen und Erhebung eines kompletten Gefäßstatus. Basislaboruntersuchungen sollten neben dem Serumkreatinin- und dem Serumkaliumspiegel zur Abschätzung des Gesamtrisikos auch den Nüchternblutglukosespiegel und das Lipidprofil mit Triglyzeriden, Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin berücksichtigen. Unver-

zichtlich sind Urinuntersuchungen auf Protein, bei Diabetikern auch Albumin sowie Erythrozyten und Glukose. Eine Schilddrüsenüberfunktion sollte bei klinischem Verdacht ausgeschlossen werden. Weiterführende endokrinologische Laboruntersuchungen und Tests sind nur bei klinischem Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie im Einzelfall sinnvoll. An technischen Untersuchungen stehen heute neben der möglichst breit einzusetzenden Echokardiographie und dem Belastungs-EKG je nach klinischer Fragestellung das Röntgen der Thoraxorgane, die Doppleruntersuchung hirnversorgender und peripherer Arterien, die Farbduplexsonographie der Nierenarterien, die Oberbauchsonographie, nuklearmedizinische Verfahren und die Computertomographie zur Verfügung [13]. Die Beurteilung des Augenhintergrunds ist geeignet, bereits eingetretene Gefäßschäden aufzudecken.

Präventionsansätze

Definitionsgemäß handelt es sich bei der Behandlung der unkomplizierten Hypertonie um eine primärpräventive Maßnahme, da die Patienten in der Regel noch keine manifeste Atherosklerose aufweisen. Als sekundärpräventiv wird die Therapie eingestuft, wenn es durch die arterielle Hypertonie oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren bereits zu einem atherosklerotischen Umbau der Gefäße mit Folgeschäden an anderen Organen gekommen ist. Unabhängig von diesem Gefäßumbau muss auch die antihypertensive Therapie bei hypertoniebedingten Endorganschäden als Sekundärprävention eingestuft werden.

Mehrere epidemiologische Untersuchungen haben den Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität belegt, dabei sind die Framingham-Studie und das WHO-MONICA-Projekt (Tabelle 2) besonders hervorzuheben [3, 26, 27, 33, 44]. Im Herzzentrum Ludwigshafen wurden 220 Patienten mit isolierter Hypertonie und koronarer Herzkrankheit über 4 Jahre beobachtet und eine erhöhte Inzidenz für den plötzlichen Herztod, Schlaganfall und v. a. Vorhofflimmern festgestellt [24]. Bei 12 000 Männern einer internationalen epidemiologischen Studie war in den USA und in Nordeuropa eine bis zu 3fach stärkere Einflussnahme des Bluthochdrucks auf die Entwicklung einer KHK festzustellen als in Japan und den Mittelmeerländern. Für alle untersuchten Regionen ging jedoch der relative Blutdruckanstieg mit einer ähnlich erhöhten KHK-Inzidenz einher [46]. Das Risiko beginnt bereits im normotensiven Bereich zu steigen und ist bei hochnormalem Blutdruck bereits doppelt so hoch wie bei optimalem Blutdruck.

Tab. 2 Epidemiologische Studien zur arteriellen Hypertonie

Studie	Design	Patienten	Ergebnis
Framingham [3, 26]	Langzeitbeobachtung	5209 Männer und Frauen werden seit 1948 beobachtet	Hypertonie ist ein Risikofaktor für Atherosklerose. Die Schlaganfall- und Herzinfarkt mortalität ist durch Therapie beeinflussbar
MONICA-Projekt [44]	Langzeitbeobachtung	15 Mio. Männer und Frauen werden 10 Jahre beobachtet	Hypertonie ist ein Risikofaktor für Atherosklerose und beeinflusst kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Tab. 3 Kardiovaskuläres Risiko

Zusatzrisiken	Normale Normotonie	Hochnormale Normotonie	Hypertonie Grad 1	Hypertonie Grad 2	Hypertonie Grad 3
Keine Risikofaktoren	Normal	Normal	Niedrig	Mittel	Hoch
1–2 Risikofaktoren	Niedrig	Niedrig	Mittel	Mittel	Sehr hoch
Mindestens 3 Risikofaktoren oder EOS oder Diabetes	Mittel	Hoch	Hoch	Hoch	Sehr hoch
Assoziierte Erkrankungen	Hoch	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch

Stratifizierung nach der kardiovaskulären Ereignisrate über 10 Jahre bei Hypertonie nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaften für Hypertonie und Kardiologie und der Deutschen Hochdruckliga [13, 18] (normal <10%; niedrig 10–15%; mittel 15–20%; hoch 20–30%; sehr hoch >30%. EOS Endorganschäden)

Risikostratifizierung

Das kardiovaskuläre Risiko wird bei der arteriellen Hypertonie nach Blutdruckhöhe, zusätzlichen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, bereits vorhandenen Endorganschäden [24], Diabetes mellitus und hypertoniessoziierten Erkrankungen berechnet (Tabelle 3). Die Wertung des Risikos erfolgt nach den allgemeingültigen Richtlinien und ist somit zum Risiko des PROCAM-Scores oder der SCORE-Card der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie kompatibel [12, 13, 18]. In der Festlegung des Risikos sind 2 neuere wichtige Risikofaktoren bei Hypertonikern noch nicht erfasst. Es handelt sich um den erhöhten Pulsdruck (Blutdruckamplitude) und das Fehlen einer nächtlichen Blutdruckabsenkung (Neu-Dipping). Im klinischen Alltag sollten diese beiden Faktoren ergänzend in die Risikobewertung einfließen, um die Therapie im einzelnen Fall optimal im Sinn einer maximalen Risikoreduktion gestalten zu können.

Zielblutdruck

Das Ziel der antihypertensiven Therapie ist unabhängig vom Geschlecht die Einstellung des Blutdrucks in den normotensiven Bereich. Unabhängig vom Alter ist dieser somit unter 140 mmHg systolisch und unter 90 mmHg diastolisch abzusenken. Während die Zieldefinition für den systolischen

Blutdruck wegen der spärlichen Datenlage aus Studien überwiegend auf einem Expertenkonsens basiert (Klasse IIa, Level B), gilt die Studienlage bezüglich des diastolischen Blutdrucks als ausreichend sicher (Klasse I, Level A). Bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus empfiehlt sich eine strengere Einstellung unter 130 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch (Klasse I, Level A). Diese Zieldefinition basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der HOT-, Micro-HOPE-, ABCD- und UKPDS-38-Studie [19, 22, 36, 45, 49]. Dieselben niedrigen Blutdruckziele gelten auch für Hypertoniker mit Nephropathie (Klasse IIa, Level A). In den Leitlinien wird empfohlen, den Blutdruck mindestens unter die erwähnten Grenzen zu senken; nach Expertenmeinung liegt das optimale Blutdruckziel unter 125/75 mmHg, wenn der Patient diese strenge Einstellung verträgt (Klasse IIb, Level C). Dies wird besonders für Patienten mit großer Proteinurie über 1 g/Tag empfohlen (Klasse IIb, Level C) [13]. In der PROGRESS-Studie [32] konnte auch bei Patienten nach einem zerebrovaskulärem Ereignis mit einer Blutdrucksenkung deutlich unter die Normgrenze (in Richtung 125/75 mmHg) durch einen ACE-Hemmer und ein Diuretikum ein Vorteil für die Patienten erreichen werden: Die Rate an Reinsulten und neuen Herzinfarkten ging signifikant zurück. Zurzeit liegen keine Endpunktstudien vor, um abzuschätzen, ob es evtl. auch sinnvoll ist, Sonderformen einer Blutdruckerhöhung wie die nächtliche Hypertonie oder die erhöhte Pulsamplitude gezielt zu behandeln.

Tab. 4 Studien der nichtmedikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie

Studie	Design	Patienten	Ergebnisse
TOHP-II [43]	Randomisiert	1191 Übergewichtige (BMI von 26,1 für Männer und 24,4 für Frauen) 30–54 Jahre alt ohne bekannte Atherosklerose, diastolischer Druck 83–89, symbolisch <140 mmHg, wurden 3 Jahre beobachtet	Mittlere Gewichtsabnahme von 4,4 kg nach 6 Monaten und 2 kg nach 18 und 36 Monaten senkt signifikant den Blutdruck (pro kg um 0,36 mmHg diastolisch, 0,45 mmHg systolisch)
TONE [47]	Randomisiert	681 Patienten mit milder Hypertonie (60–80 Jahre) reduzierten die Salzaufnahme unter 80 mmol/l	Salzreduktion senkt den systolischen Druck um 4,3 und den diastolischen Druck um 2,0 mmHg
DASH [34]	Randomisiert	412 Probanden mit systolischem Blutdruck von 140–159 mmHg, diastolischem Wert von 90–95 mmHg und Normotensive mit Blutdruck >120/80 mmHg, Follow-up: 30 Tage	Salzreduktion auf 100 mmol/Tag und DASH-Diät (reich an Obst und Gemüse, arm an Fett, Fleisch und Zucker) senken besonders in Kombination 4,6 mmHg systolisch und 3,5 mmHg diastolisch
TAIM [30]	Randomisiert	697 übergewichtige milde Hypertoniker 6 Monate	Salzreduktion um 30–70 mmol oder Gewichtsreduktion um 5 kg senken Blutdruck zwischen 5 und 7 mmHg, mindestens so gut wie 25 mg Chlor-thalidonmonotherapie

Tab. 5 Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie

	Maßnahme	Evidenzklasse	Zu erzielende RR-Senkung
Ernährungsumstellung [17, 34]	Kochsalzarme, kalorien- und fettreduzierte, überwiegend vegetarische und ballaststoffreiche Diät	Klasse I Level B	Kochsalzreduktion um 3 g/Tag ⇒5–7 mmHg
Gewichtskontrolle [47]	Reduktion von Übergewicht BMI <25 kg/m ²	Klasse IIa Level B	5 kg Gewichtsreduktion ⇒8–12 mmHg
Alkoholrestriktion [13]	Alkoholkonsum unter 30 g/Tag bei Männern, 20 g/Tag bei Frauen	Klasse IIA Level B	Alkoholreduktion um 20 g/Tag ⇒2–4 mmHg
Ausdauertraining [35]	3- bis 4-mal/Woche 30–45 min Walking, Joggen, Schwimmen oder Radfahren	Klasse I Level B	⇒5–10 mmHg

Therapie

■ Lebensstiländerungen

Die Therapie der arteriellen Hypertonie basiert auf einer initialen, *nichtmedikamentösen Behandlung* (Klasse I, Level B; Studienlage s. Tabelle 4). Diese umfasst Ernährungsumstellung, Gewichtskontrolle, konsequente Alkoholrestriktion und regelmäßiges Ausdauertraining (Tabelle 5). Diese Maßnahmen sollten bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko (kardiovaskuläre Ereignisrate <15% in 10 Jahren) über bis zu 12 Monate, bei Patienten mit mäßigem Risiko (kardiovaskuläre Ereignisrate 15–20% in 10 Jahren) bis zu 3–6 Monate erprobt werden. Wurden bis dahin keine normotonen Blutdruckwerte erreicht, ist zusätzlich eine medika-

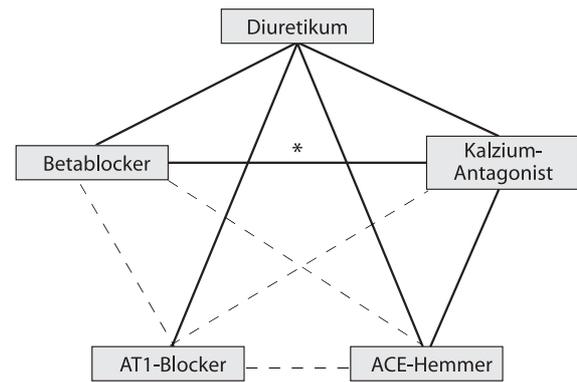
mentöse Therapie angezeigt. Bei hohem (kardiovaskuläre Ereignisrate 20–30% in 10 Jahren) oder sehr hohem (kardiovaskuläre Ereignisrate >30% in 10 Jahren) kardiovaskulärem Gesamtrisiko wird begleitend zu den nichtmedikamentösen Maßnahmen unmittelbar mit einer medikamentösen Therapie begonnen (ESH/ESC 2003) [18].

Medikamentöse Therapie

In der *Pharmakotherapie* der primären Prävention haben sich β -Rezeptoren-Blocker, Diuretika, ACE-Hemmstoffe, AT1-Rezeptor-Blocker und Kalziumantagonisten bewährt. α 1-Blocker stellen nach dem Ergebnis der ALLHAT-Studie [41] kein Mittel der ersten Wahl dar. Bei älteren Patienten über 60 Jahre kann aus der Studienlage die Monotherapie mit Diuretika, β -Blockern, Kalziumantagonisten oder ACE-

Hemmern je nach Begleiterkrankungen empfohlen werden (Klasse I, Level A) [1, 6, 9, 20, 28, 48]. Wenn ACE-Hemmstoffe nicht vertragen werden, stellen AT1-Rezeptor-Blocker eine adäquate Alternative dar (Klasse IIa, Level A). Neben einer Monotherapie eignet sich bei Grad-II- und -III-Hypertonie auch eine Kombinationstherapie für die initiale Intervention, wenn der Blutdruck um mehr als 20 mmHg systolisch oder 10 mmHg diastolisch gesenkt werden soll. Nach den Leitlinien der ESH/ESC startet die Therapie in diesen Fällen immer als niedrig dosierte Kombination, nach JNC VII kann auch gleich in hoher Dosierung kombiniert werden [8, 13, 18]. Von den Autoren der ALLHAT-Studie [40] wurde in der Diskussion ihrer Veröffentlichung eine primäre Monotherapie mit Diuretika als Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit arterieller Hypertonie favorisiert. Nach einhelliger Auffassung der Hypertonieexperten lassen die Ergebnisse dieser Studie eine solche Therapieempfehlung jedoch nicht zu [15]. Akzeptierte Meinung ist, dass die Diuretika den neueren Substanzklassen der Antihypertensiva nicht überlegen sind, sondern eher ungünstige Stoffwechseleffekte auslösen. Hierzu zählen Hypokaliämie, Dyslipoproteinämie und erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2. Diese negativen Stoffwechseleffekte können sich langfristig ungünstig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken und sollten zur Vorsicht mahnen, zumal langfristige Sicherheitsstudien über mehr als 6 Jahre nicht vorliegen. Kann man über den Einsatz der Diuretika in der Primärtherapie diskutieren, ist es sicher unbestritten, dass sie in der Kombinationstherapie neben Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp den Kombinationspartner Nr. 1 darstellen (JNC VII). Eine gängige Zweierkombination basiert nach den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga auf den 5 Substanzgruppen, die auch für die Monotherapie empfohlen werden. In Abb. 1 sind diese möglichen Kombinationen dargestellt [13].

Ob eine Kombination als günstig und sinnvoll einzustufen ist, hängt v. a. von den Zusatzkrankungen des Patienten ab. So sind bei einer koronaren Herzkrankheit oder einer Herzinsuffizienz Kombinationen von β -Blockern und ACE-Hemmern besonders empfehlenswert (für KHK und Herzinsuffizienz: Klasse I, Level A). Dies gilt uneingeschränkt auch für die AT1-Rezeptor-Blocker, wenn ACE-Hemmer wegen Nebenwirkungen nicht zur Anwendung kommen (für Herzinsuffizienz: Klasse I, Level A). Die generell noch geringe Einbindung der AT1-Blocker in die Kombinationstherapie beruht nicht auf negativen Ergebnissen oder Erfahrungen, sondern ist allein in der noch ungenügenden Studienlage der relativ jungen Substanzklasse begründet. Die Kombination von Diuretika und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp ist nicht unter allen Aspekten als optimal



* nur für Dihydropyridine sinnvoll

Abb. 1 Kombinationsschema der Deutschen Hochdruckliga 2003, volle Linien synergistische Kombination, unterbrochene Linien mögliche Kombinationen [13], Stern nur für Dihydropyridine sinnvoll

anzusehen. Denn Dihydropyridinkalziumantagonisten wirken – ähnlich wie Diuretika – ebenfalls natriuretisch und diuretisch. Aus dieser Sicht könnte eine initiale Kombination von Dihydropyridinkalziumantagonisten mit β -Blockern oder ACE-Hemmern durchaus sinnvoll sein [7, 31]. α 1-Blocker sollten nicht als Monotherapie und auch nicht primär in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden. Erst wenn durch die Kombination von ACE-Hemmer oder AT1-Blocker, β -Blocker, Kalziumantagonist vom Dihydropyridintyp und Diuretikum keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielt werden kann, sollte zusätzlich ein α 1-Blocker eingesetzt werden.

In Tabelle 6 und 7 sind die wichtigsten Interventionsstudien zusammengefasst. Es wurden überwiegend Hypertoniepatienten ohne bekannte Koronarsklerose eingeschlossen. Durch adäquate Pharmakotherapie gelang es, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Schlaganfallhäufigkeit zu senken.

Holzgreve u. Middeke [23] kamen in Zusammenfassung einiger dieser Studien zu dem Ergebnis, dass die Therapie der älteren Menschen in der absoluten Risikoreduktion besonders effektiv ist. So konnten bei der Behandlung von 1000 älteren Hypertonikern (> 60 Jahre) über 5 Jahre von 120 erwarteten kardiovaskulären Todesfällen 40 verhindert werden. Bei jüngeren Patienten mit milder Hypertonie wurden 4–5 von 15 erwarteten Todesfällen verhindert [23]. Generell gilt, dass die Patienten mit einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko stärker von der antihypertensiven Therapie profitieren. Dies gilt besonders für Patienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus, belegt durch Studien wie SHEP, ABCD, UKPDS und Micro-HOPE (Tabelle 7) [14, 22, 36, 37, 45].

In einer Metaanalyse von 29 randomisierten Therapiestudien an 162 341 Hypertonikern konnte gezeigt werden, dass die Prävention von kardiovaskulären

Tab. 6 Hypertoniestudien

Studie	Design	Patienten	Ergebnisse
CAPPP [41]	Randomisiert offen	10 985 Hypertoniker wurden über 6,1 Jahre (25–66 Jahre) behandelt	Captopril senkt die kardiovaskuläre Mortalität
STOP-Hypertension [11]	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	1627 ältere Hypertoniepatienten (70–84 Jahre) wurden im Mittel 25 Monate behandelt	Antihypertensive Pharmakotherapie senkt die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (β -Blocker und Diuretika)
SHEP [2, 37]	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	4736 Hypertoniepatienten über 60 Jahre wurden über 4,5 Jahre behandelt	Antihypertensive Pharmakotherapie vermindert Schlaganfälle und akute kardiovaskuläre Ereignisse (Chlotholidon und Atenolol)
MRC [29]	Randomisiert, einfachblind, placebokontrolliert	4396 Hypertoniepatienten (65–74 Jahre) wurden 5,8 Jahre beobachtet	Antihypertensive Pharmakotherapie vermindert Schlaganfälle und kardiovaskuläre Ereignisse (Diuretika und β -Blocker)
Syst-Eur [7, 28, 37]	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	4695 Hypertoniepatienten älter als 60 Jahre wurden im Mittel über 2 Jahre beobachtet	Antihypertensive Pharmakotherapie reduziert kardiovaskuläre Ereignisse (Nitrendipin)
STOP-Hypertension-2 [20]	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	719 Hypertoniker im Alter von 70–84 Jahren wurden 2 Jahre behandelt: BB vs. ACEI vs. DHP-Kalziumantagonisten	Bei gleicher Blutdrucksenkung vergleichbare Senkung des primären Endpunkts mit Apoplexie, Herzinfarkt und kardiovaskulärem Tod
NORDIL [21]	Randomisiert, offen, geblindete Endpunktewertung	10 881 Hypertoniker (50–74 Jahre), Vergleich Diltiazem/ACE-Hemmer vs. Diuretikum/ β -Blocker über 60 Monate	Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung gleiche Häufigkeit von Endpunkten mit Trend (signifikant) zu weniger Apoplexien unter Diltiazem
INSIGHT [5]	Doppelblind, randomisiert kontrolliert	6450 Patienten mit Diabetes mellitus M-Typ 2 und Hypertonie (55–80 Jahre) wurden über 3–4 Jahre mit 30–60 mg Nifedipin vs. HCT/Amilorid evtl. mit β -Blocker behandelt	Antihypertensive Therapie mit lang wirkendem Nifedipin senkt signifikant Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Tod im Vergleich zu konventioneller Therapie mit Diuretika und β -Blocker
ALLHAT [40]	Randomisiert, doppelblind kontrolliert ohne Placebo-Run-in-Phase	24 335 Hypertoniepatienten mit weiterem Risikofaktor wurden über 3,3 Jahre beobachtet	Antihypertensive Therapie mit Chlotholidon, Amlodipin und Enalapril; bei unterschiedlicher Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate gleiche Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts
STONE [16]	Einfachblind, randomisiert	1632 Hypertoniepatienten (60–79 Jahre) wurden über 30 Monate beobachtet	Antihypertensive Therapie (lang wirkendes Nifedipin) senkt signifikant Herzinfarkt, Schlaganfall, plötzlichen Herztod (42%)
ANBP2 [48]	Randomisiert, offen, geblindete Endpunktewertung	6083 Hypertoniker (65–84 Jahre) wurden über 4 Jahre behandelt: Vergleich ACE-Hemmer vs. Diuretika	Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung Trend zu kleinerer Ereignis- und Todesrate ACE-Hemmern (Männer profitierten bei Herzinfarkten signifikant).

Komplikationen und Todesfällen in einem direkten linearen Zusammenhang mit der erreichten Blutdrucksenkung steht (Klasse I, Level A [4]). Dies gilt für größere kardiovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt, Apoplex, kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität. Die Bedeutung unterschiedlicher Substanzgruppen tritt nach dieser Metaanalyse in den Hintergrund. So können unterschiedliche Effekte nur bei einzelnen Begleiterkrankungen ausgemacht werden. ACE-Hemmer und β -Blocker/Diuretika sind bezüglich Herzinsuffizienz den Kalziumantagonisten gering überlegen. Hingegen scheinen nach dieser Analyse Letzere besser präventiv hinsichtlich des Auftreten einer Apoplexie zu wirken [21]. Zur Prävention eines Reinsults (Sekundärprävention) hat sich in der PROGRESS-Studie die Kombination von ACE-Hemmer und Diuretikum bewährt [32]. Ob AT1-Rezeptor-Blocker den kon-

ventionellen Antihypertensivaklassen bezüglich der Apoplexprävention überlegen sind, wurde anhand der Ergebnisse der LIFE-Studie diskutiert [10] (Klasse IIa, Level B). Die VALUE-Studie hat bezüglich der Apoplexprävention für die AT1-Blocker jedoch keinen Vorteil gegenüber Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp ergeben [25]. Die Datenlage bezüglich der koronaren Herzkrankheit sowie des kardialen Todes ist ebenfalls noch offen: Keine der etablierten Substanzgruppen konnte bisher eine Überlegenheit demonstrieren [31]. Bei diabetischer Nephropathie ist inzwischen erwiesen, dass ACE-Hemmer bei Typ-1-Diabetikern und AT1-Rezeptor-Blocker bei Typ-2-Diabetikern den anderen Substanzklassen überlegen sind (Klasse I, Level A) [8, 18]. Bei nicht diabetischer Nephropathie ist die Überlegenheit der ACE-Hemmer ebenfalls gut dokumentiert [8].

Tab. 7 Hypertoniestudien bei Patienten mit hohem Risiko

Studie	Design	Patienten	Ergebnisse
SHEP [2, 37, 38]	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	583 Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus wurden über 4,5 Jahre behandelt	34% Reduktion von Endpunktereignissen (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Bypass-Operation, PTCA, Schlaganfällen, Aortenaneurysmen) unter antihypertensiver Therapie (Chlorthalidon)
ABCD [14, 36]	Prospektiv, randomisiert, doppelblind	470 Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus (40–75 Jahre) wurden über 5 Jahre behandelt	Antihypertensive Therapie (Nisoldipin und Enalapril) senkt die Inzidenz an Myokardinfarkten
HOT [49]	Prospektiv, randomisiert, offen	19 193 Hypertoniepatienten (50–80 Jahre) wurden über 3,3–4,9 Jahre behandelt	Diabetiker mit arterieller Hypertonie profitieren signifikant von einer antihypertensiven Therapie, weniger kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität
UKPDS [45]	Randomisiert, kontrolliert	1148 Hypertoniepatienten mit Typ-II-Diabetes wurden über 8,4 Jahre behandelt	Antihypertensive Therapie mit Captopril oder Atenolol senkt signifikant kardiovaskuläre Ereignisse
HOPE [22, 42]	Randomisiert, doppelblind	9297 Patienten mit Atherosklerose älter als 55 Jahre wurden über 5 Jahre beobachtet	Ramipril senkt bei nur geringem Einfluss auf den Blutdruck signifikant Herztod, Herzinfarkte und Schlaganfälle, in der Diabetikergruppe um 48%
INVEST [31]	Randomisiert, offen, geblindete Endpunktwertung	22 576 Hypertoniker mit KHK über 50 Jahre alt wurden über 24 Monate beobachtet	Die Endpunkte unter der Verapamilstrategie waren identisch mit denen unter der β -Blocker-Strategie
VALUE [25]	Randomisiert, doppelblind, kontrolliert ohne Placebo-Run-in-Phase	15 245 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurden über 4,2 Jahre beobachtet	Valsartan und Amlodipine unterscheiden sich hinsichtlich des primären Endpunkts nicht. Initial wirkt Amlodipin rascher und effektiver mit besserer Protektion der Organe; nach Korrektur des Blutdrucks aber kein Unterschied
LIFE [10]	Randomisiert, dreifachblind, kontrolliert	8300 Hypertoniepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (55–88 Jahre) wurden über 4 Jahre untersucht	Losartan senkt effektiver als Atenolol kardio-vasculärer Morbidität und Mortalität

Schlussfolgerung

Die arterielle Hypertonie ist ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese der Atherosklerose. Bei adäquater Diagnostik ist sie problemlos zu klassifizieren und leicht in eine individuelle Risikostratifizierung zu integrieren. In Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen können die Substanzen der verschiedenen

Pharmakagruppen eingesetzt werden. Unabhängig von den eingesetzten Substanzen ist die Senkung des Blutdrucks der entscheidende Faktor der antihypertensiven Therapie, durch den die Mortalität und Morbidität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sicher reduziert werden kann. Aus diesem Grund sind die in den Leitlinien vorgegebenen Zielwerte der antihypertensiven Therapie auf jeden Fall anzustreben.

Literatur

1. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P et al (1985) Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* 1:1349–1354
2. Amery A, Birkenhager W, Bulpitt CJ et al (1991) Syst-Eur: A multicenter trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Aging* 3:287–302
3. Anderson TW (1978) Re-examination of some of the Framingham blood-pressure data. *Lancet* II:1139
4. Blood pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (2003) Effects of different blood-pressure-lowering regimes on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362:1527–1535
***Exzellente Metaanalyse auf der Basis von 29 Studien, die sich kritisch mit dem Erfolg der antihypertensiven Therapie auseinandersetzt!*
5. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al (2000) Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 358: 366–372

6. Casiglia E, Spolaore P, Muzza A et al (1994) Effect of two different approaches on total and cardiovascular mortality in a cardiovascular study in the elderly. *Jpn Heart J* 35:589-600
7. Celis H, Yodfat Y, Thij S et al (1996) Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Fam Pract* 13:138-143
8. Chobanian AV, Baleris CL, Black HR et al (2003) Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 289: 2560-2572
***Neueste Leitlinie zur Hypertoniebehandlung aus den USA mit neuer Definition der Prähypertonie und Angaben zum initialen Einsatz einer hochdosierten Kombinationstherapie!*
9. Coope J, Warrender T (1986) Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 293:1145-1151
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S et al (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359:995-1003
11. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al (1991) Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338:1281-1285
12. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil [Suppl 1]* 10:S1-S78
***Neue Leitlinie zur Prävention der koronaren Herzkrankheit mit SCORE-Card auf der Basis der kardiovaskulären Mortalität!*
13. Deutsche Hypertonie Gesellschaft/ Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks (2003) Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. AWMF online, Register 046/001, Entw.-Stufe 2
***Aktuelle deutschsprachige Leitlinie zur Behandlung der Hypertonie!*
14. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al (1998) The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338:645-652
15. Fagard RH (2003) The ALLHAT trial: strengths and limitations. *J Hypertens* 21:229-232
16. Gong L, Zhang W, Zhu Y et al (1996) Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 14:1237-1245
17. Gress TW, Nieto FJ, Shahor E et al (2000) Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:905-912
18. Guidelines Committee (2003) 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053
***Aktuelle Europäische Leitlinie zur Behandlung der Hypertonie, die erstmalig gemeinsam von der ESH und der ESC publiziert wurde. Einige wesentliche Differenzen zum JNC VII bleiben bestehen. So wird der Begriff der Prähypertonie noch nicht übernommen. Die initiale Kombinationstherapie hat niedrig dosiert zu beginnen, die Begriffe der Endorganschäden und der assoziierten Erkrankungen werden streng definiert usw.! Hervorragende Analyse der Datenlage mit praktischen Handlungsempfehlungen*
19. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762
20. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al (1999) Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet* 354:1751-1756
**Wichtige Vergleichsstudie von Antihypertensiva!*
21. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al (2000) Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the nordic diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 356: 359-365
22. Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259
23. Holzgreve H, Middeke M (1993) Treatment of hypertension in the elderly. *Drug [Suppl 2]* 46:24-31
24. Hügl B (1993) Prognostische Bedeutung der isolierten hypertensiven Herzkrankheit im Langzeitverlauf. *Z Kardiol [Suppl 2]* 86:354
25. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al (2004) Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 363:2022-2031
26. Kannel WB, Larson M et al (1993) Long-term epidemiology prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 82:137-152
27. Keil U, Filipiak B, Döing A et al (1992) Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease in Germany: results of the MONICA project Augsburg 1985-1990. *MMWR* 41:171-179
28. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA for the Syst-China Collaborative Group (1998) Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 18:1823-1829
29. MRC Working Party (1992) Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *BMJ* 304:405-412
30. Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford HG et al (1990) Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: changes in cardiovascular risk status. *Ann Intern Med* 112:89-95
31. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al (2003) A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST). *JAMA* 290:2805-2816
32. PROGRESS Collaborative Study Group (2001) Randomised trial of perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358:1033-1041
33. Prospective Studies Collaboration (2002) Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903-1913
34. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al (2001) Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344:3-10
***Wichtigste Studie zur Therapie von Herz-Kreislauf-Risikofaktoren durch Ernährungsumstellung!*

35. Scholze J (2003) Hypertonie: Risikokonstellation und Begleiterkrankungen, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien
36. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P (2002) Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 61:1086–1097
37. SHEP Cooperative Research Group (1991) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265:3255–3264
38. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al (1997) Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350:757–764
39. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2000) Major cardiovascular events in hypertensive patients randomised to doxazosin vs chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 283:1967–1975
40. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981–2997
*** Wichtige Vergleichsstudie von Antihypertensiva. Methodische Probleme schränken die Aussage der Studie aber erheblich ein, und die Interpretation der Ergebnisse sollte sehr bedacht und zurückhaltend erfolgen!*
41. The CAPPP Group (1990) The captopril prevention project (CAPPP): a prospective intervention trial of angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 8:985–990
42. The HOPE Study Investigators (1996) The heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Can J Cardiol* 12:127–137
43. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group (1992) The effect of non pharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. *JAMA* 267:1213–1220
44. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P et al (1994) Myocardial infarction and coronary death in the World Health Organization MONICA project. *Circulation* 90:583–612
45. UKPDS Study Group (1998) High blood pressure control and risk of macrovascular complications in type II diabetes. *BMJ* 317:703–713
46. Van den Hoogen P, Feskens EJ, Nagelkerke NJ et al (2000) The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 342:1–8
47. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA et al (1998) Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. *JAMA* 279:839–845
48. Wing LMH, Reid CM, Ryan P et al (2003) A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly (ANBP-2). *N Engl J Med* 348:583–592
49. Zanchetti A, Hansson L, Menard J et al (2001) Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the hypertension optimal treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 19:819–825
*** Wichtige Vergleichsstudie zur Definition des Therapieziels einer antihypertensiven Therapie!*

W. Kübler
H. Darius

Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin

Primary prevention of coronary heart disease with aspirin

■ **Summary** According to meta-analysis and the results of the two studies with the highest power, aspirin is effective in primary prevention of coronary heart disease. These beneficial effects, however, are at least partially outweighed by unwanted effects – such as intense gastrointestinal bleeding and hemorrhagic stroke. These side effects remain constant with increasing risk of coronary heart disease, whereas the protective effects increase. If an annual risk of

coronary heart disease of $\leq 0.6\%$ exists, aspirin is normally not indicated; for a risk of 0.7–1.4% the facts should be discussed with the patient. If a risk of $\geq 1.5\%$ exists, aspirin should be given.

Problems of aspirin therapy – such as “aspirin paradox” and “aspirin resistance” – have been documented for secondary prevention; they might, however, have likewise clinical implications in primary prevention.

■ **Key words** Primary prevention – aspirin – risk stratification – cost effectiveness – aspirin paradox and resistance

■ **Zusammenfassung** In der Metaanalyse sowie nach den Ergebnissen der beiden Studien mit der höchsten Power zeigt Aspirin einen protektiven Effekt in der Primärprävention der koronaren Herzkrankung. Dieser günstigen Wirkung stehen unerwünschte – wie stärkere gastroin-

testinale Blutungen oder hämorrhagische Schlaganfälle – entgegen. Diese bleiben jedoch mit steigendem koronarem Herzerkrankungsrisiko konstant, während die protektiven Effekte zunehmen. Bei einem jährlichen KHK-Risiko von 0,6% ist deshalb die Indikation für die Gabe von Aspirin in der Regel nicht gegeben; bei einem Risiko von 0,7–1,4% sollte die Problematik mit dem Patienten besprochen werden. Bei einem Risiko $\geq 1,5\%$ sollte Aspirin gegeben werden. Probleme der Aspirintherapie wie das „Aspirinparadox“ und die „Aspirinresistenz“ wurden im Rahmen der Sekundärprävention aufgezeigt, sie dürften aber auch für die Primärprävention von Bedeutung sein.

■ Schlüsselwörter

Primärprävention – Aspirin – Risikostratifizierung – Kosteneffizienz – Aspirinparadox – Aspirinresistenz

Prof. Dr. W. Kübler (✉)
Saarstr. 111
69151 Neckargemünd, Germany

Prof. Dr. H. Darius
Klinikum Neukölln
Vivantes-Netzwerk für Gesundheit
I. Med. Klinik
Rudower Str. 48
12313 Berlin, Germany

Einleitung

Während die Kriterien für die Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit (KHK) weitgehend feststehen, sind die bei der primären Prävention einzuleitenden Maßnahmen weniger klar. Einer Lebensstiländerung stehen die mangelnde Compliance und einer auf den Studienergebnissen basierenden Gabe

von Statinen die wohl für alle Gesundheitssysteme unbezahlbaren Kosten entgegen. Bei der Verabreichung von Aspirin zur Primärprävention der koronaren Herzkrankung stellen sich Fragen sowohl nach der Wirksamkeit als auch der Therapiesicherheit.

Ursache für diese Unsicherheit sind divergente Studienergebnisse: Die erste Studie, das „British ma-

Tab. 1 Primäre Prävention der KHK mit Aspirin „British male doctor’s trial“ [15]

Veröffentlicht	1988
Land	Großbritannien
Dauer	5,8 Jahre
Patientn (Frauen)	5 139 (0)
Alter	< 60 Jahre: 46,9% 60–69 Jahre: 39% 70–79 Jahre: 14%
Dosierung	500 mg/Tag
Kontrolle	Keine Placebo

Ergebnis: keine signifikante Reduktion der koronaren Ereignisse

Tab. 2 Primäre Prävention der KHK mit Aspirin: „physicians’ health study“ [21]

Veröffentlicht	1989
Land	USA
Dauer	5 Jahre
Patientn (Frauen)	22 071 (0)
Alter	53 Jahre (40–84)
Dosierung	325 mg, jeden 2. Tag
Kontrolle	Placebo

Ergebnis: signifikante Reduktion der koronaren Ereignisse

Tab. 3 Primäre Prävention der KHK mit Aspirin: „thrombosis prevention trial“ [22]

Veröffentlicht	1998
Land	Großbritannien
Dauer	6,8 Jahre
Patienten (Frauen)	2 540 (0)
Alter	57,5 Jahre (45–69)
Dosierung	75 mg/Tag
Kontrolle	Placebo

Ergebnis: keine signifikante Reduktion der koronaren Ereignisse

Tab. 4 Primäre Prävention der KHK mit Aspirin: „hypertension optimal treatment trial“ [6]

Veröffentlicht	1998
Land	Weltweit
Dauer	3,8 Jahre
Patienten (Frauen)	18 790 (8831) [RR _{diast} > 100 mmHg]
Alter	61,5 Jahre (50–80)
Dosierung	75 mg/Tag
Kontrolle	Placebo

Ergebnis: signifikante Reduktion der koronaren Ereignisse

le doctor’s trial“ [15], ergab keinen positiven Befund (Tabelle 1). Die 1 Jahr später publizierte „physicians’ health study“ [21] zeigte demgegenüber ein positives Ergebnis mit signifikanter Reduktion der koronaren Ereignisse (Tabelle 2). Das 1998 publizierte „throm-

Tab. 5 Primäre Prävention der KHK mit Aspirin: „primary prevention project“ [2]

Veröffentlicht	2001
Land	Italien
Dauer	3,6 Jahre
Patienten (Frauen)	4495 (2583)
Alter	60 Jahre: 29% 60–69 Jahre: 45% 70–79 Jahre: 24%
Dosierung	100 mg/Tag
Kontrolle	Kein Placebo

Ergebnis: keine signifikante Reduktion der koronaren Ereignisse

bosis prevention trial“ [22] ergab wiederum ein negatives Resultat (Tabelle 3). Das „hypertension optimal treatment trial“ [6], in das Patienten mit erhöhtem diastolischem Blutdruck eingeschlossen wurden, zeigte eine signifikante Abnahme der koronaren Ereignisse (Tabelle 4). Dieses positive Ergebnis konnte im „primary prevention project“ [2] nicht bestätigt werden (Tabelle 5).

Wie aus den in Tabelle 1–5 wiedergegebenen Daten hervorgeht, sind die Studien hinsichtlich der Zahl der eingeschlossenen Personen, dem Anteil weiblicher Teilnehmer, der Dauer der Beobachtung sowie der Dosierung des Medikaments verschieden. Ein wesentlicher Unterschied betrifft auch die Power der Untersuchungen. Die 2 Studien mit signifikant positivem Ergebnis – die „physicians’ health study“ [21] und das „hypertension optimal treatment trial“ [6] sind mit > 18 000 eingeschlossenen Personen wesentlich aussagekräftiger als die negativen Studien mit Teilnehmerzahlen von rund ≤ 5 000. Entsprechend findet sich in der Metaanalyse eine signifikante Reduktion der koronaren Ereignisse durch Primärprävention mit Aspirin [7]. Tendenziell zeigen alle 5 Untersuchungen einen protektiven Effekt, der möglicherweise in den negativen Studien wegen mangelnder Power das Signifikanzniveau nicht erreichte. Nach der Metaanalyse beträgt in der Primärprävention der KHK die Reduktion der koronaren Ereignisse durch Aspirin etwa 30% [7]. Für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität ergeben sich zwar tendenziell günstige Resultate, die in einzelnen Studien, aber nicht in der Metaanalyse Signifikanzniveau erreichen. Für den (nicht)-tödlichen Schlaganfall war das zusammengefasste Ergebnis neutral [7].

Der protektiven Wirkung von Aspirin in der Primärprävention der koronaren Herzerkrankung stehen allerdings unerwünschte Wirkungen entgegen: das in 2 Studien – der „physicians’ health study“ [21] und dem „thrombosis prevention trial“ [22] – gefundene vermehrte Vorkommen hämorrhagischer

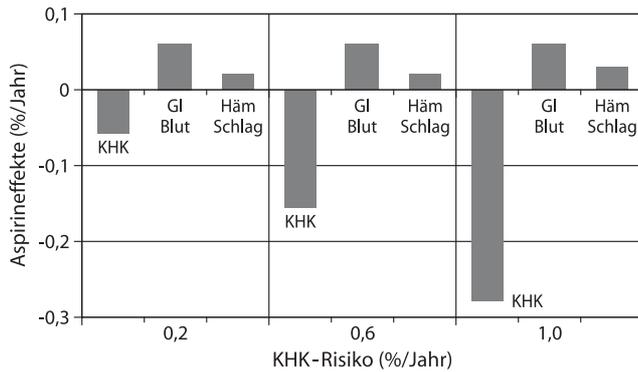


Abb. 1 Erwünschte und unerwünschte Wirkungen von Aspirin in der Primärprävention der koronaren Herzkrankung (KHK) in Abhängigkeit vom Erkrankungsrisiko, GI Blut gastrointestinale Blutungen, Häm Schlag hämorrhagischer Schlaganfall, modifiziert nach Hayden et al. [7]

Schlaganfälle sowie die in allen 5 Studien beobachtete Häufung stärkerer gastrointestinaler Blutungen, die durchschnittlich in etwa 1,5% der Fälle beobachtet werden. Empfehlungen zur Primärprävention der koronaren Herzkrankung mit Aspirin haben folglich die günstigen, protektiven Effekte zu den unerwünschten Wirkungen in Beziehung zu setzen.

Mit steigendem Risiko, an einer koronaren Herzkrankung zu leiden, nehmen die günstigen Aspirineffekte zur Vermeidung krankheitsspezifischer Komplikationen zu, das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen und hämorrhagischen Schlaganfällen bleibt jedoch konstant; d.h. mit zunehmendem Risiko, an einer KHK zu erkranken, wird das Verhältnis der erwünschten zu den unerwünschten Wirkungen günstiger (Abb. 1). Bei einem jährlichen KHK-Risiko von 0,2% gleichen sich die Reduktion der KHK-Ereignisse einerseits und das Auftreten gastrointestinaler Blutungen und hämorrhagischer Schlaganfälle andererseits weitgehend aus, sodass eine Empfehlung zur Primärprävention mit Aspirin nicht ausgesprochen werden sollte. Ab einem jährlichen KHK-Risiko von $\geq 0,6\%$ überwiegen die protektiven Effekte [7]. Aufgrund dieser Befunde empfiehlt die dritte US Preventive Services Task Force (USPSTF): „eine medikamentöse Prävention mit Aspirin soll mit erwachsenen Patienten besprochen werden, die ein erhöhtes Risiko für eine KHK ($\geq 0,6\%/Jahr$) aufweisen (Grad-A-Empfehlung)“ [23].

In einer weiteren Metaanalyse wurde die Zahl der für 5 Jahre zu behandelnden Patienten zur Vermeidung eines Myokardinfarkts einerseits sowie zur Vermeidung eines Myokardinfarkts ohne stärkere Blutung andererseits in Abhängigkeit vom jährlichen Myokardinfarkttrisiko berechnet [12] (Tabelle 6). Erwartungsgemäß nehmen mit steigendem Risiko nicht nur die Zahl der zu behandelnden Personen zur Vermeidung eines derartigen Ereignisses, sondern v. a.

Tab. 6 Nutzen der primären Prävention der KHK mit Aspirin

Myokardinfarkttrisiko [%/Jahr]	Zahl der für 5 Jahre zu behandelnden Patienten zur Vermeidung	
	Eines Myokardinfarkts	Eines Myokardinfarkts ohne stärkere Blutung
0,5	133	256 (+92%)
1,0	67	88 (+31%)
1,5	44	53 (+20%)

Modifiziert nach Lauer [12]

auch die Zahl der zur Vermeidung eines Myokardinfarkts ohne stärkere Blutung zu therapierenden Personen ab. Da der protektive Effekt mit steigendem Risiko zunimmt, die unerwünschten Wirkungen aber unverändert bleiben, reduziert sich die Zahl der wegen Blutungen zusätzlich zu behandelnden Patienten nicht nur absolut, sondern auch relativ. Erhöhte sich bei einem jährlichen Myokardinfarkttrisiko von 0,5% die Zahl der wegen Blutungen zusätzlich zu behandelnden Patienten um 92%, betrug diese Zahl bei einem Risiko von 1,5 nur noch 20% [12].

Innerhalb spezieller Untergruppen ist die günstige Wirkung von Aspirin bei Patienten mit arterieller Hypertonie durch das „hypertension optimal treatment trial“ [6] mit einer Risikoreduktion von 0,64 belegt. Für den Diabetes mellitus liegt eine Untergruppenanalyse der „physicians’ health study“ [21] vor; während bei Nichtdiabetikern die Risikoreduktion 0,6 betrug, erreichte sie beim Diabetiker einen noch besseren Wert von 0,39.

Empfehlung

Aufgrund der dargestellten Ergebnisse ergeben sich für die Primärprävention der koronaren Herzkrankung folgende Kriterien (modifiziert nach Lauer [12] und USPT [23]) (Abb. 2): Bei einem jährlichen KHK-Risiko von $\leq 0,6\%$ ist die Indikation für die Gabe von Aspirin in der Regel nicht gegeben

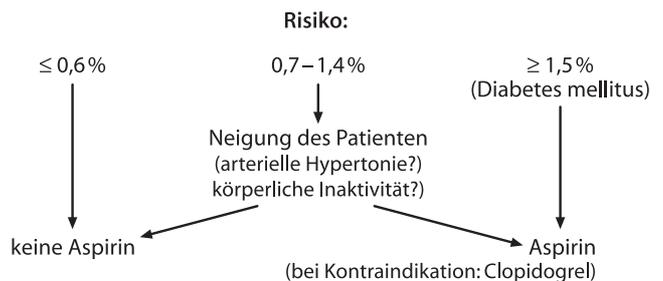


Abb. 2 Schematische Darstellung der Empfehlung zur Primärprävention der koronaren Herzkrankung mit Aspirin, Vorgehen in der Praxis (modifiziert nach Lauer [12], Empfehlungen der 3. US Preventive Services Task Force [23])

(III); bei einem Risiko von 0,7–1,4% sollte die Problematik mit dem Patienten besprochen werden (II), wobei z.B. das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ein Argument für die Gabe von Aspirin darstellt (IIa). Bei einem Risiko von $\geq 1,5\%$, – dazu gehören auch die Diabetiker – sollte Aspirin gegeben werden (I), im Fall von Kontraindikationen könnte als Alternative Clopidogrel verabreicht werden (IIa).

Kosteneffizienz

Bei der Primärprävention der koronaren Herzkrankung stellt sich wegen der großen Zahl der potenziell zu behandelnden Personen die Frage der Bezahlbarkeit bzw. der Kosteneffizienz. Auch wenn für Aspirin keine derartigen Berechnungen vorliegen, kann wegen des geringen Preises des Medikaments davon ausgegangen werden, dass die Gesundheitssysteme nicht ungebührlich finanziell belastet werden; für Clopidogrel ist diese Voraussetzung nicht gegeben. Für die Sekundärprävention liegen Kosteneffizienzberechnungen für die Aggregationshemmer vor [3]. Aspirin ist mit 11 000 \$/QALY (qualifiziert gewonnenes Lebensjahr) hoch kosteneffizient. Werden die 5% Personen mit Unverträglichkeit für Aspirin mit Clopidogrel behandelt, verschlechtert sich die Kosteneffizienz auf 31 000 \$/QALY. Würden in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankung alle Patienten mit Clopidogrel behandelt, ergäbe sich eine Kosteneffizienz von $> 130\,000$ \$/QALY; dies ist ein Wert, der als unattraktiv gilt und eine Behandlung praktisch ausschließt.

Empfehlung

Da die Kosteneffizienz in der Primärprävention wegen der geringeren Ereignisrate ungünstiger als in der Sekundärprävention ist, lassen die Ergebnisse die Schlussfolgerung zu, dass der Einsatz von Clopidogrel in der Primärprävention der koronaren Herzkrankung allenfalls bei den Patienten erwogen werden kann, die eine Unverträglichkeit für Aspirin aufweisen und bei denen nach den unten genannten Kriterien eine eindeutige Indikation zur Gabe eines Aggregationshemmers – jährliches koronares Herzerkrankungsrisiko $\geq 1,5\%$ – besteht (II).

Probleme einer Aspirintherapie

■ „Aspirinparadox“

Der protektive Effekt von Aspirin in der Primärprävention bei Patienten mit hohem Risiko und in der Sekundärprävention gilt heute als gesichert. Trotz der Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen scheinen Patienten, die trotz Aspirinvorbehandlung ein akutes Koronarsyndrom erleiden, keine besonders günstige, sondern eher eine kritische Prognose aufzuweisen. Dies legen zumindest einige Untergruppenanalysen nahe.

Eine nachträgliche Analyse der PURSUIT-Studie ergab, dass Patienten, die wenigstens bis 2 Wochen vor der Studienaufnahme Aspirin eingenommen hatten, eine höhere Inzidenz des kombinierten Endpunktes Tod und Myokardinfarkt sowohl nach 30 Tagen als auch nach 6 Monaten aufwiesen [1]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in der ESSENCE- und PRISM-PLUS-Studie. Bei den 59% der Patienten, die vorab Aspirin eingenommen hatten, fand sich ein signifikant höheres Risiko rezidivierender Ischämien, eines Myokardinfarkts oder eines tödlichen Ereignisses innerhalb von 7 Tagen. Dabei war bei der Aufnahme die Inzidenz der Nicht-Q-Zacken-Infarkte bei den Aspirinbehandelten geringer: In der ESSENCE-Studie 16,0 vs. 19,2%; $p < 0,001$ und in der PRISM-PLUS-Studie 43,2 vs. 57,7%; $p < 0,001$. In beiden Studien war der therapeutische Effekt von niedermolekularem Heparin bzw. von GP-IIb/IIIa-Antagonisten bei den Patienten, die vorher Aspirin erhalten hatten, besonders ausgeprägt [10].

Auch im TIMI-11B-Trial war bei Patienten mit UA/NSTEMI („unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarct“), die mit Aspirin vorbehandelt waren, die Rate an Todesfällen, Myokardinfarkten und notfallmäßiger Revaskularisation sowohl nach 8 als auch nach 43 Tagen höher als bei denen, die keinen Aggregationshemmer erhalten hatten. Am Tag 43 betrug die Risikoratio (RR) 1,6 bei einem 95%-Vertrauensbereich von 1,24–2,08; $p = 0,0004$. Besonders bei den mit Aspirin vorbehandelten Patienten erwies sich niedermolekulares Heparin (Enoxaparin) dem unfractionierten Heparin als überlegen [17].

Empfehlung

Auch wenn der dem Aspirinparadox zugrunde liegende Mechanismus nicht geklärt ist, so legen die Ergebnisse dieser Studien doch nahe, Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die im Rahmen der Primärprävention Aspirin erhielten, großzügig mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren und/oder niedermolekularem Heparin zu behandeln (IIa).

■ „Aspirinresistenz“

Unter einer Aspirintherapie in einer Dosierung von ≥ 325 mg täglich wurde bei 25% der Patienten eine unvollständige Hemmung der Plättchenaggregation gefunden; durch Dosiserhöhung ließ sich die Inhibitorwirkung verbessern, aber selbst bei 1300 mg Aspirin täglich fand sich noch in 8% eine Resistenz [8]. Diese Beobachtung ist von klinischer Relevanz.

Patienten mit Aspirinresistenz und einer stabilen kardiovaskulären Erkrankung weisen ein etwa 3fach höheres Risiko auf als Patienten mit normaler Hemmung der Plättchenfunktion [20]. Auch wenn diese Ergebnisse im Rahmen der Sekundärprävention erhoben wurden, dürften sie auch für die Primärprävention von Bedeutung sein, da gleiche Mechanismen anzunehmen sind.

Grundsätzlich kann eine derartig reduzierte Medikamentenwirkung auf Polymorphismen von Zielproteinen der Medikamente, Unterschiede in der Pharmakokinetik, Medikamenteninteraktionen und einer vor der Therapie bestehenden Hyperaggregabilität der Plättchen bestehen. Letzteres wurde bislang nur im Rahmen der Sekundärprävention bei Patienten nach Koronarinterventionen und Behandlung mit Clopidogrel beschrieben [4, 5]. Eine derartige Hyperaggregabilität kann durch extrinsische, erworbene Faktoren, wie Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder akutes Koronarsyndrom, verursacht sein; aber auch durch genetische Faktoren, wie Zwillingstudien nahe legen [14].

Die Aspirinresistenz wurde mit dem PLA_2 -Genotyp, einem häufig vorkommenden Polymorphismus des Plättchenglykoprotein-IIIa-Gens, in Verbindung gebracht [16]. Es sind aber noch weitere Plättchenpolymorphismen denkbar, die z.B. andere Rezeptoren, Enzyme des Arachidonsäurestoffwechsels oder Isoenzyme der Cyclooxygenase betreffen können [19].

Die Aspirinwirkung kann ferner durch Interaktion mit anderen Medikamenten abgeschwächt oder aufgehoben werden; dabei kommt den nichtsteroi-

dalen antiinflammatorischen Medikamenten eine besondere Bedeutung zu. Im Gegensatz zu den selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren vermögen sie die Hemmung der Plättchenfunktion durch Aspirin kompetitiv aufzuheben. Für die Sekundärprävention ist die klinische Relevanz dieser Interaktion belegt. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die zusätzlich zu Aspirin Ibuprofen einnahmen, wiesen eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität (RR = 1,93; 95%-Vertrauensbereich 1,30–2,87; $p = 0,0011$) und kardiovaskuläre Mortalität (RR = 1,73; 95%-Vertrauensbereich 1,05–2,84; $p = 0,0305$) im Vergleich zu Patienten ohne entzündungshemmende Medikation auf [13]. Diese Beobachtung wird durch eine neue amerikanische Studie bestätigt und erweitert: Im Rahmen der Sekundärprävention mit Aspirin fand sich bei Einnahme von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten für 1–59 Tage im Jahr keine erhöhte Infarktrate (RR = 1,21; 95%-Vertrauensbereich 0,78–1,87), während bei einer jährlichen Verabreichung über 60 Tage und mehr die Infarktrate signifikant erhöht war (RR = 2,86; 95%-Vertrauensbereich 1,25–6,56) [9].

Empfehlung

Patienten, bei denen die Indikation zur Primärprävention mit Aspirin besteht, sollten bei Bedarf vorzugsweise selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren erhalten. Falls auf nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente nicht verzichtet werden kann, sollte die Gabe zeitlich begrenzt werden (< 60 Tage/Jahr) (IIa).

Im Gegensatz zu Aspirin liegen die Thienopyridine Ticlopidin und Clopidogrel zunächst in einer inaktiven Form vor und werden erst in vivo durch das Cytochrom-P450-System aktiviert. Die antiaggregatorische Wirkung könnte folglich durch Medikamente, die gleichfalls über Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden, eingeschränkt werden. Ein derartiger Effekt wurde zwar nachgewiesen [11], eine klinische Bedeutung aber nicht dokumentiert [18].

Literatur

- Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH et al. (1999) Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 83:1147–1151
- Collaborative Group of the Primary Prevention Project (2001) Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 357: 89–95
- Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink MG (2002) Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 346:1800–1806
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al (2003) A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41:961–965
- Gurbel, PA, Bliden KP, Hiatt BL et al (2003) Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 107:2908–2913

6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762
7. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C (2002) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 136:161-172
8. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA et al (1994) Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 25:2331-2336
9. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al. (2003) Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 108:1191-1195
10. Lancaster GI, Lancaster CJ, Radley D, Cohen M (2001) Prior aspirin use in unstable angina predisposes to higher risk. The aspirin paradox. *Int J Cardiol* 80:201-207
11. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB et al (2003) Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 107:32-37
12. Lauer MS (2002) Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 346:1468-1474
13. MacDonald TM, Wei L (2003) Effect of ibuprofen on cardiovascular effect of aspirin. *Lancet* 361:573-574
14. O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D et al (2001) Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 103:3051-3056
15. Peto R, Gray R, Collins R et al (1988) Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 296:313-316
16. Quinn MJ, Topol EJ (2001) Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. *Pharmacogenomics* 2:341-352
17. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V et al (2001) Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 141:566-572
18. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB et al (2003) Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 108:921-924
19. Schafer AI (2003) Genetic and acquired determinants of individual variability of response to antiplatelet drugs. *Circulation* 108:910-911
20. Soffer D, Moussa I, Harjai KJ et al (2003) Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing intervention: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Cath Cardiovasc Intervent* 59:21-25
21. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group (1989) Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 321:129-135
22. The Medical Research Council's General Practice Research Framework (1998) Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 351: 233-241
23. USPST (2002) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 136:157-160

Anhang: Primäre Prävention der koronaren Herzerkrankung (KHK) mit Aspirin bei Frauen

In den den Leitlinien zugrunde liegenden Metaanalysen sind die Ergebnisse von 41 621 Männern = 78,5% und lediglich von 11 414 Frauen = 21,5% berücksichtigt. Die kardiovaskuläre Ereignisrate lag zudem bei den Frauen mit <7,5% um fast ein Drittel niedriger als bei den Männern.

Nach Einreichung des Manuskriptes wurden Ergebnisse der Women's Health Study [WHS] [1] publiziert, die nahe legen, dass das angeblich „schwache“ weibliche Geschlecht sich gegenüber kardiovaskulären Ereignissen anders als das scheinbar „starke“ männliche verhält. Während in der PHS [2], in der ausschließlich Männer im Alter von 40-84, im Mittel von 53 Jahren berücksichtigt wurden, Aspirin das Risiko eines Myokardinfarktes um >40% reduzierte, fand sich in der WHS [1], in die Frauen ≥ 45 Jahren eingeschlossen worden waren, kein Einfluss von Aspirin auf das Infarkttrisiko. Demgegenüber verminderte Aspirin in der WHS [1] das Risiko eines ischämischen Schlaganfalles signifikant um 24% (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,93; $p=0,009$) und das einer transitorischen ischämischen Attacke gleichfalls signifikant um 22% (RR 0,78; 95% CI 0,64-0,94; $p=0,01$). Das gleiche Medikament zeigte in der PHS

[2] – also bei Männern – keinen signifikanten Effekt auf das Schlaganfallrisiko. Sowohl bei Frauen (WHS [1]) als auch bei Männern (PHS [2]) bewirkte Aspirin keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität.

Als Ursache dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede wurden zahlreiche Faktoren geprüft [1] und diskutiert [3]: Während es keine Befunde gibt, die geschlechtsspezifische pharmakodynamische Unterschiede belegen, ist die Pharmakodynamik unterschiedlich; die Plasmaspiegel sind bei Frauen höher als bei Männern. Dass Aspirin auch bei Frauen kardiovaskuläre Ereignisse – wie Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall – reduzieren kann, zeigen die Metaanalysen der Antithrombotic Trialists' Collaboration [4] entsprechender Sekundärpräventionsstudien. In der WHS [1] fand sich kein Hinweis, dass der Menopausen-Status oder die Verabreichung einer Hormon-Ersatztherapie die Wirkung von Aspirin beeinflusst haben könnte. Auch eine mangelnde Compliance scheidet nach einer Sensitivitätsanalyse als Ursache für das negative Ergebnis aus, ebenso die Rauchgewohnheiten. In der WHS [1] wurden 100 mg Aspirin jeden 2. Tag gegeben; es sollte die

geringste kardioprotektive Dosis, die gleichzeitig die wenigsten gastrointestinalen Nebenwirkungen verursacht, geprüft werden. Demgegenüber war die PHS [2] mit 325 mg täglich durchgeführt worden. Dennoch erscheint es unwahrscheinlich, dass die divergierenden Ergebnisse der Primärpräventionsstudien der KHK mit Aspirin auf die unterschiedlichen Aspirin-Dosierungen zurückzuführen sind: Im BDT (n=5139) wurden 500 mg, im TPT (n=2540) 75 mg und im PPP (n=4495) 100 mg verwendet; alle diese Studien erbrachten kein signifikantes Ergebnis. Dieses konnte lediglich in der PHS [2] (n=22071) mit 325 mg und in der HOT-Studie (n=18790) mit 75 mg erzielt werden. Nach diesen Daten dürfte das positive bzw. negative Ergebnis wesentlich von der Power der Studie und kaum von der verwendeten Aspirindosierung abhängig sein. Dafür spricht auch, dass die in der WHS [1] verwendete Aspirindosierung von 100 mg jeden 2. Tag bei Männern und Frauen zu einer identischen Reduktion des Thromboxan-Wertes um 93% und des Prostazyklin-Wertes um 85% führte.

Auf Grund der überraschenden Ergebnisse der WHS [1] empfehlen sowohl die Autoren der Arbeit als auch Levin [3] im begleitenden Editorial, dass letztlich die Entscheidung, ob Aspirin zur Primärprävention bei Frauen gegeben werden soll oder nicht, den Patientinnen und ihrem Arzt überlassen werden sollte. Nachdem bislang in den Leitlinien Ergebnisse, die überwiegend bei Männern erhoben wurden, recht großzügig auf Frauen extrapoliert worden waren, wird jetzt kein konkreter Vorschlag mehr unterbreitet. Es stellt sich die Frage, ob die Patientinnen und ihre Hausärzte mit einer derartigen Empfehlung, für die auch die Spezialisten keine verbindlichen Regeln an die Hand geben konnten, nicht überfordert sind.

Bei der WHS [1] handelte es sich um eine Studienpopulation geringen Risikos. 84,5% der Frauen wiesen nach dem Framingham Score ein jährliches Risiko von <0,5% auf [3]. In der WHS [1] wurden bei 39876 ursprünglich gesunden Frauen während einer mittleren Beobachtungszeit von 10,1 Jahren 999 kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet; dies entspricht einem individuellen, jährlichen Risiko von 0,25%. Das Kollektiv wäre also nach den bislang gültigen Leitlinien nicht behandlungsbedürftig gewesen. Das geringere KHK-Risiko in der WHS [1] dürfte auch den wesentlichsten Unterschied zur PHS [2] mit positivem Ergebnis für Aspirin in der Primärprävention bei Männern darstellen; in dieser

fand sich eine >4,5-mal höhere Infarkttrate als in der entsprechenden Studie bei Frauen.

Die Auffassung, dass das negative Ergebnis der WHS [1] vornehmlich auf der Untersuchung eines Kollektivs geringen Risikos beruht, wird durch eine Untergruppenanalyse gestützt: Bei den ≥ 65 Jahre alten Patientinnen (n=4097) wurde ein eindeutiger Vorteil und der größte Nutzen einer präventiven Aspirin-Therapie gefunden mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 26% (RR 0,74; 95% CI 0,59–0,92; p=0,008), ischämischer Schlaganfälle um 30% (RR 0,70; 95% CI 0,49–1,00; p=0,05), und der Myokardinfarkttrate um 34% (RR 0,66; 95% CI 0,44–0,97; p=0,04). Nach Befunden der Kontrollgruppe wiesen die ≥ 65 Jahre alten Patientinnen im Vergleich zum Gesamtkollektiv auch ein deutlich höheres individuelles jährliches Risiko von 0,9% auf; dies entspricht einem Bereich, in dem eine prophylaktische Aspirintherapie sehr wohl erwogen werden kann.

Der wesentliche Unterschied in der Primärprävention der KHK mit Aspirin zwischen Frauen und Männern dürfte also im unterschiedlichen individuellen Risiko infolge späterer Manifestation der Erkrankung bei Frauen begründet sein. Dies wäre bei der Anwendung der derzeitigen Leitlinien zu berücksichtigen, wobei dem Risikofaktor Alter bei Frauen eine besondere Bedeutung zukommt. Dieser ist aber in den verschiedenen Algorithmen zur Risikoabschätzung nur unzureichend abgebildet: Im PROCAM-Score und im neuen ESC-Score System ist die Altersgruppe >65 Jahre nicht berücksichtigt und im Framingham Score werden alle Altersgruppen zwischen 60 und 74 Jahren bei Frauen pauschal mit dem identischen Multiplikator 8 versehen, obwohl bei Frauen in diesen Altersgruppen eine deutliche altersabhängige Zunahme der KHK besteht. Es fehlen also Daten, um in diesen für Frauen besonders wichtigen Altersgruppen das individuelle Risiko als Basis für die Indikation zur präventiven Aspiringabe zu ermitteln.

Empfehlung

Bei Frauen werden – im Gegensatz zu Männern – Schlaganfälle relativ häufiger als Myokardinfarkte beobachtet. Nach den Ergebnissen der WHS [1] werden durch eine präventive Aspirintherapie Schlaganfälle um 17%, und transitorische ischämische Attacken um 22% reduziert. Diese Befunde legen nahe bei der Anwendung der derzeitigen Leitlinien bei Frauen im fraglichen Bereich von 0,7–1,4% jährliches Risiko die Indikation zur Gabe von Aspirin eher großzügig zu stellen.

Literatur

1. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JAE, Hennekens CH, Buring JE (2005) A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352: 1293–1304
2. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group (1989) Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 321:129–135
3. Levine RI (2005) The puzzle of aspirin and sex. *N Engl J Med* 352:1366–1368
4. Antithrombotic Trialist' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71–86

C. Gohlke-Bärwolf
C. von Schacky

Stellenwert der Hormonersatztherapie zur Prävention der koronaren Herzerkrankung bei Frauen

Role of hormone-replacement therapy for prevention of coronary artery disease in women

■ **Summary** The postmenopausal increase in the incidence of coronary artery disease implied a protective effect of estrogens. Nonrandomized, clinical and experimental studies have supported this notion. In the first randomized study (HERS 1998) no protective effect on prognosis of postmenopausal women with cor-

onary artery disease was demonstrated. Also, in healthy postmenopausal women no beneficial effect of a hormone-replacement therapy on coronary events was shown (*WHI-Study 2002, 2004*). Therefore, hormone-replacement therapy is not recommended for prophylaxis of cardiovascular disease in healthy women or in women with documented coronary artery disease (Recommendation class I, evidence-level A). The continuation or the start of a hormone-replacement therapy is only justified for therapy of severe menopausal symptoms. Women should be informed that changes in lifestyle including not smoking, a heart healthy diet, and regular exercise are the most important measures to prevent cardiovascular diseases.

■ **Key words** Hormones – hormone-replacement therapy – estrogen

■ **Zusammenfassung** Der postmenopausale Anstieg in der Inzidenz der koronaren Herzerkrankung implizierte einen präventiven Effekt der Östrogene. Nichtrandomisierte klinische und experimentelle Studien bestärkten diesen Eindruck. In der ersten ran-

domisierten Studie konnte jedoch kein günstiger Effekt einer Kombinationstherapie von Östrogenen und Gestagenen auf die Prognose von postmenopausalen Frauen mit koronarer Herzerkrankung nachgewiesen werden. Auch bei Frauen ohne bisherige koronare Herzerkrankung reduzierten die alleinige Östrogen- oder die Kombinationstherapie die koronare Ereignisrate nicht. Deshalb ist der Neubeginn einer Hormonersatztherapie zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen weder bei gesunden Frauen noch bei Patientinnen mit koronarer Herzerkrankung zu empfehlen (Empfehlung Klasse I, Evidenzlevel A). Die Fortsetzung oder der Neubeginn einer Hormonersatztherapie sind nur zur Behandlung von schweren Menopausensymptomen gerechtfertigt. Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, dass Änderungen des Lebensstils wie Nichtrauchen, gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität der wichtigste Schlüssel zur Vorbeugung von Herz- und Gefäßerkrankungen sind.

■ **Schlüsselwörter** Hormone – Hormonersatz-Therapie – Östrogene

Dr. C. Gohlke-Bärwolf (✉)
Klinische Kardiologie I
Herzzentrum Bad Krozingen
Südring 15
79189 Bad Krozingen, Germany
Tel.: +49-76 33/40 20
Fax: +49-76 33/40 28 55
E-Mail:
christa.gohlke-baerwolf@herzzentrum.de

Prof. Dr. C. von Schacky
Medical Park St Hubertus
Sonnenfeldweg 29
83707 Bad Wiessee, Germany
Tel.: +49-870 22/84 34 40
Fax: +49-870 22/84 34 35
E-Mail: vonschacky@medicalpark.de

Prof. Dr. C. von Schacky
Medizinische Klinik
und Poliklinik Innenstadt
Klinikum, Universität München, Germany

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind auch bei Frauen die häufigsten Todesursachen [18]. Ihr Risiko wird jedoch von den Frauen weit unterschätzt. Die Lebenserwartung der Frau hat im Lauf der letzten 100 Jahre im Wesentlichen unverändertem Menopausenalter deutlich zugenommen, sodass Frauen etwa 1/3 ihrer Lebensphase in der Menopause verbringen.

Epidemiologische Studien zeigten einen deutlichen Anstieg in der Inzidenz der koronaren Herzerkrankung nach Eintritt der Menopause, sodass schon sehr früh eine Beziehung zwischen den Sexualhormonen und der koronaren Herzerkrankung bei Frauen hergestellt wurde.

In der Menopause kommt es zu einem Anstieg der atherosklerotischen Risikofaktoren, wie des Gesamtcholesterins, des LDL, des Blutdrucks, und zu einer Abnahme des HDL und damit zu einem Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. Nur 5% der Frauen, die einen Myokardinfarkt entwickeln, erleiden ihn im Alter von unter 50 Jahren.

Die Wirkungen der Sexualhormone sind abhängig von der Art der Hormone, der Dosis und der Applikationsform. Östrogene senken das LDL-Cholesterin um etwa 10–20%, erhöhen das HDL-Cholesterin um 10–15% und senken das LP(a) [31]. Diese günstigen Wirkungen der Östrogene auf den Lipidmetabolismus werden teilweise durch die Gestagene neutralisiert [31]. Östrogene führen weiterhin zu einer Verminderung der LDL-Oxidation, des Einbaus des Cholesterins in die Gefäßwand und zu einer Verbesserung der Endothelfunktion [19, 20].

Eine orale niedrig dosierte Hormontherapie mit 0,3 mg konjugierten äquinen Östrogenen in Kombination mit 100 mg mikronisiertem Progesteron führte nicht zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins, im Gegensatz zur Dosierung mit 0,6 mg konjugiertem, äquinem Östrogen [17].

In über 40 epidemiologischen und klinischen Beobachtungsstudien, die alle nicht randomisiert waren, waren die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung bei Frauen, die mit Hormonen behandelt wurden, um 30% und die Morbidität und Mortalität um 50% niedriger.

Studien

■ HERS

In dieser ersten großen randomisierten Interventionsstudie bei 2763 Frauen mit bekannter koronarer Herzerkrankung konnte ein protektiver Effekt der Hormonersatztherapie nicht bestätigt werden. Es wurde ein Kombinationspräparat von 0,625 mg kon-

jugiertem Östrogen und 2,5 mg Medroxyprogesteronazetat, das dem in Deutschland verwandten Presomen compositum entspricht, im Vergleich zu Placebo untersucht [15]. 172 Frauen in der mit Hormonen behandelten Gruppe erlitten einen Myokardinfarkt oder einen koronaren Tod im Vergleich zu 176 Frauen in der Placebogruppe ($p=ns$). Im ersten Jahr der Studie war das kardiovaskuläre Risiko in der Verumgruppe im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Gruppe sogar leicht erhöht (RR=1,5; CI=1,0–2,3), obwohl es zu einer signifikanten Abnahme des LDL-Cholesterins um 11% und einem signifikanten Anstieg des HDL um 10% in der Gruppe, die Hormone erhalten hatte, gekommen war ($p<0,001$). Venöse Thrombembolien waren um das 3fache erhöht (34 Patientinnen in der mit Hormonen behandelten Gruppe vs. 12 Patientinnen in der Placebogruppe; RR=2,89; 95% CI=1,50–5,58) und Gallenblasenerkrankung um 38% (84 vs. 62 Patientinnen; RR=1,38; 95% CI=1,00–1,92) [16].

■ E-RA-Studie

In dieser koronarangiographischen Studie zur Progression der koronaren Atherosklerose [10] konnte ebenfalls mit einem vergleichbaren Präparat kein günstiger Einfluss auf die Progression der koronaren Herzerkrankung nachgewiesen werden, ebenso wenig wie mit einem 17- β -Östradiol [12].

■ ESPRIT-Studie

Ein isoliertes 17- β -Östrogenpräparat wurde in dieser randomisierten Studie [29] bei postmenopausalen Frauen untersucht, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten. Auch hier konnte bei 50- bis 69-jährigen Frauen kein signifikanter Effekt auf die Reinfarktrate gezeigt werden.

■ WEST-Studie

In ihr [32] wurden Frauen, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, mit Östradiol im Vergleich zu Placebo behandelt. In der Östradiolgruppe fand sich eine leicht, aber nicht signifikant erhöhte Gesamtmortalität von 18,4% im Vergleich zu 16,3% in der mit Placebo behandelten Gruppe. Darüber hinaus war das Risiko für einen tödlichen Schlaganfall in der Verumgruppe auf das 2,9fache grenzwertig erhöht (CI=0,9–9,0). Bei nichttödlichem Apoplex war der neurologische Status ungünstiger.

■ PHASE-Studie

Hier wurden transdermale Östrogene mit Placebo verglichen. Es konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der tödlichen und nichttödlichen koronaren Ereignisse gefunden werden.

■ Weitere Studien

Ergebnisse von Studien zu Intermediärparametern bei Frauen ohne Gefäßerkrankungen waren unterschiedlich: PHOREA [1] zeigte keinen signifikanten Einfluss einer Hormonersatztherapie auf die Intima-media-Dicke der Carotis communis während einer 1-jährigen Behandlung. Die bisher einzige Studie, in der ein solcher günstiger Effekt festgestellt wurde, ist die EPAT-Studie [11], bei der Frauen mit 17- β -Östradiol im Vergleich zu Placebo für 2 Jahre behandelt wurden. Es kam zu einer signifikanten Reduktion der Intima-media-Dicke der Carotis communis in diesem Zeitraum.

Aufgrund der Datenlage wurde in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [7] keine Indikation für die Hormonersatztherapie zur Prävention der koronaren Herzerkrankung gesehen.

■ WHI-Studie

Sie [35] ist die erste große randomisierte Studie zur Primärprävention mit klinischen Endpunkten. Sie wurde vorzeitig im Juli 2002 nach 5,2-jähriger Studiendauer beendet, da zu diesem Zeitpunkt eine leicht erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate mit dem Kombinationspräparat nachgewiesen wurde (RR=1,29; CI=1,02–1,63). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die WISDOM-Studie in England ebenfalls vorzeitig beendet.

In der WHI-Memory-Studie war das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, in der mit Hormonen behan-

delten Gruppe auf das Doppelte erhöht (RR=2,0; CI=1,21–3,48, $p<0,01$). Auch die kognitive Funktion war in der Verumgruppe stärker beeinträchtigt [27, 28]. Es konnte auch kein positiver Effekt auf den Morbus Alzheimer nachgewiesen werden [14]. Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall war in der WHI-Studie um 31% erhöht (RR=1,31; CI=1,02–1,68) [34].

Dass auch die alleinige Östrogengabe keinen protektiven Effekt auf kardiale Ereignisse hat, wurde in einer separaten, ebenfalls vorzeitig beendeten WHI-Studie gezeigt [30]. 10739 hysterektomierte Frauen ohne bekannte koronare Herzerkrankung wurden randomisiert mit 0,625 mg konjugierten Östrogenen oder Placebo behandelt. Nach einer mittleren Verabfolgungszeit von 6,8 Jahren konnte kein günstiger Effekt auf koronare Ereignisse durch konjugierte Östrogene im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden (RR=0,91; CI=0,75–1,12). Das Risiko für Schlaganfälle war jedoch in der mit Östrogenen behandelten Gruppe um 39% erhöht (RR=1,39; CI=1,10–1,77, $p=0,007$). Konjugierte Östrogene reduzierten das Risiko für Hüftfrakturen (RR=0,61; CI=0,41–0,91). Im Gegensatz zur WHI-Östrogen-plus-Progesteron-Studie, in der das Risiko für Brustkrebs in der Verumgruppe signifikant erhöht war (Tabelle 1), war die alleinige Östrogentherapie mit einem nicht signifikant geringeren Risiko für Brustkrebs verbunden [21, 30].

Eindeutige Risiken der Hormonersatztherapie bestehen in einem Anstieg des Endometriumkarzinoms bei alleiniger Gabe von Östrogenen. Dies wird durch die gleichzeitige Gestagengabe neutralisiert. Das Risiko für Mammakarzinom ist um etwa 35% erhöht (RR=1,26; CI=1,00–1,59) [4, 5, 26, 30]. Bei alleiniger Östrogengabe beträgt RR=1,30, bei Tibolon 1,45 und bei Östrogen-Gestagen-Kombinationen 2,0. Das Risiko ist unabhängig von der Applikationsart (oral, transdermal, Implantat) und steigt mit der Dauer der Einnahme [2, 4–6, 25, 26]. Das Risiko für Gal-

Tab. 1 Risikoanalyse aus den 3 randomisierten Hormonersatztherapiestudien, modifiziert nach Hulley u. Grady [14]

Klinisches Ereignis	HERS Östrogen + Progesteron	WHI Östrogen + Progesteron	WHI Östrogen allein
Koronare Ereignisse	0,99 (0,80–1,22)	1,29 (1,02–1,63)	1,91 (0,75–1,12)
Schlaganfall	1,23 (0,89–1,70)	1,41 (1,07–1,86)	1,39 (1,10–1,77)
Lungenembolie	2,79 (0,89–8,75)	2,14 (1,39–3,25)	1,34 (0,87–2,06)
Brustkrebs	1,30 (0,77–2,19)	1,26 (1,00–1,59)	0,77 (0,59–1,01)
Kolonkarzinom	0,69 (0,32–1,49)	0,63 (0,43–0,92)	1,08 (0,75–1,55)
Hüftfraktur	1,10 (0,49–2,60)	0,66 (0,45–0,98)	0,61 (0,41–0,91)
Tod	1,08 (0,84–1,38)	0,98 (0,82–1,18)	1,04 (0,88–1,22)
Globaler Index ^a	–	1,15 (1,03–1,28)	1,01 (0,91–1,12)

^a Der globale Index wurde aus dem 1. Auftreten eines Ereignisses kalkuliert

lenblasenerkrankungen ist nichtsignifikant um 38% erhöht, venöse Thrombembolien treten gehäuft mit einem RR von 2,89 (CI = 1,50–5,58) auf [8, 9, 15, 16].

In allen 3 randomisierten Studien (HERS; WHI-Kombinationstherapie, WHI alleinige Östrogentherapie) kam es zu einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos (Tab. 1). Dies war die einzige signifikant ungünstige Wirkung in der WHI-Studie mit alleiniger Östrogentherapie. Pro Behandlungsjahr kam es zu 0,12% zusätzlichen Schlaganfällen [15, 21, 30, 35].

Obwohl die Östrogene zu einer Dichtezunahme der Knochen führen, werden sie aufgrund der damit verbundenen Risiken nicht mehr zur Prävention oder Therapie der Osteoporose empfohlen [3]. Das Gleiche gilt für die Therapie der Depression. Trotz der Reduktion des Kolonkarzinomrisikos überwiegen in der Gesamtrisikooanalyse (globaler Index, Tabelle 1) die ungünstigen Wirkungen der Kombinationstherapie [17, 21, 32, 34]. Die alleinige Östrogentherapie war nicht mit einer Reduktion der Kolonkarzinomrate verbunden [21, 30] (Tab. 1).

Nach der Publikation der HERS- und WHI-Studie sank der Anteil der Frauen, die eine Hormonersatztherapie einnahmen, von 40,5 auf 25,3% [13]. Nach Absetzen der Hormonersatztherapie entwickelte mehr als die Hälfte der Frauen Menopausensymptome [24].

Schlussfolgerung

Die alleinige postmenopausale Östrogentherapie ist mit einer leichten Erhöhung der Schlaganfallrate und Lungenembolien verbunden, ohne einen günstigen Effekt auf die koronare Ereignisrate zu haben. Die Kombinationstherapie mit Östrogenen und Progesteron führt sowohl zu einer erhöhten Rate an Schlaganfällen und Lungenembolien als auch an koronaren Ereignissen, Brustkrebs und Demenz. Beide Therapien reduzieren die Frakturrate. Die Risiko-Nutzen-Abwägung ergibt insgesamt keinen günstigen Effekt.

Empfehlungen

1. Der Neubeginn einer Hormonersatztherapie zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen wird nicht empfohlen (Empfehlung Klasse I, Evidenzlevel A).
2. Die Fortsetzung oder der Neubeginn einer Hormonersatztherapie sind nur zur Behandlung von schweren Menopausensymptomen gerechtfertigt, nachdem auch andere Kontraindikationen überprüft wurden und eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse erfolgte. Die niedrigste wirksame Dosierung sollte angestrebt werden. Die Behandlung sollte halbjährlich auf ihre Notwendigkeit überprüft werden.
3. Kontraindikationen sind Brustkrebs, Thrombembolien in der Anamnese, angeborene Gerinnungsstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Zustand nach Herzinfarkt und Zustand nach Schlaganfall.
4. Frauen, die derzeit eine Hormonersatztherapie ohne schwere Menopausenbeschwerden erhalten, sollten sie ausschleichend absetzen.
5. Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhalten, sollten sie bei Bettlägerigkeit pausieren, bei akutem Myokardinfarkt, Apoplex oder TIA sofort absetzen.
6. Sofern eine Hormonersatztherapie zur Behandlung schwerer Menopausenbeschwerden erforderlich ist, sollten bei hysterektomierten Frauen Östrogene allein gegeben werden und bei Frauen, die noch einen Uterus haben, Östrogene plus Gestagene.
7. Gestagene sollten in niedrigster Dosierung verabreicht werden.

Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, dass Änderungen des Lebensstils, wie Nichtrauchen, gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität, der wichtigste Schlüssel zur Vorbeugung von Herz- und Gefäßerkrankungen sind. Damit kann auch bei Frauen das Risiko für Herz- und Gefäßerkrankungen deutlich gesenkt werden [22].

Literatur

1. Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, Schacky von C (2001) Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomised controlled trial. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 21:262–268
2. Beral V Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419–427
3. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the women's health initiative investigators randomised trial. *JAMA* 290:1729–1738
4. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al (2003) Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 289:3243–3253
5. Clemons M, Goss P (2000) Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 44:271–285
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047–1059

7. Gohlke-Bärwolf C, Regitz-Zagrosek V, Mueck A, Strasser R (2002) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie: Stellenwert der Hormonersatztherapie zur Prävention der Koronaren Herzerkrankung bei Frauen. *Z Kardiologie* 91:430–435
*** Grade der Evidenz:*
A: Empfehlung abgeleitet aus Daten von mehreren, randomisierten Studien oder Metaanalysen; B: Empfehlung abgeleitet aus Daten von einer einzelnen randomisierten Studie oder von nichtrandomisierten Studien; C: Konsensusmeinung von Experten
8. Grady D, Wenger NK, Herrington D et al (2000) Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thrombotic disease. The heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 132:689–696
9. Grady D, Herrington D, Bittner V et al (2002) HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 288:49–57
10. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al (2000) Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 343:522–529
11. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA (2002) Postmenopausal hormone replacement therapy as antiatherosclerotic therapy. *Curr Atheroscler Rep* 4:52–58
12. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP et al (2003) Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 349:535–545
13. Hoffmann M, Hammar M, Kjellgren KI, Lindh-Astrand L, Brynhildsen J (2005) Changes in women's attitudes towards and use of hormone therapy after HERS and WHI. *Maturitas* Juli 1
14. Hulley SB, Grady D (2004) The WHI estrogen-alone trial – do things look any better? *JAMA* 291:1769–1771
15. Hulley S, Grady D, Bush T et al (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Research Group. *JAMA* 280:605–613
*** Dies ist eine Meilensteinstudie, in der erstmals in randomisierten Studiendesign der Effekt einer Kombinationshormontherapie auf die koronare Ereignisrate bei Frauen mit dokumentierter koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Trotz einer signifikanten Senkung des LDL-Cholesterins wurde keine Verminderung der kardialen Ereignisse festgestellt*
16. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al (2002) Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. *JAMA* 288:58–66
17. Koh KK, Han SH, Shin M-S et al (2005) Significant differential effects of lower dose of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women; a randomized, double-blind, crossover. *Eur Heart J* 26:1362–1368
18. Löwel H, Meisinger C, Heier M et al (2002) Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 127:2311–2316
19. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al (2003) Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523–534
20. Mendelsohn ME, Karas RH (1999) The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340:1801–1811
21. Michels KB, Manson JE (2003) Postmenopausal hormone therapy: a reversal of fortune. *Circulation* 107:1830–1833
22. Mosca L, Appel IJ, Benjamin EJ et al (2004) Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 109:672–693
23. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C et al (2000) Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 283:1007–1015
24. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB et al (2005) Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 294:183–193
25. One Million Women Study Collaborators, Scarabin P-Y et al (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 362:419–427
26. One Million Women Study Collaborators (2005) Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 365:1543–1551
27. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al (2003) Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the women's health initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2663–2672
28. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al (2003) Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the women's health initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2651–2662
29. The ESPRIT Team (2002) Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 360:2001–2008
30. The Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291:1701–1712
*** In dieser letzten großen randomisierten Studie, die vorzeitig beendet wurde, wurde der Einfluss isolierter, konjugierter, äquiner Östrogene bei Frauen untersucht, die eine Hysterektomie hatten. Auch damit konnte kein günstiger Effekt auf die koronare Ereignisrate nachgewiesen werden, und des Schlaganfallrisiko war signifikant erhöht*
31. The Writing Group for the PEPI Trial (1995) Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273:199–208
32. Viscoli CM, Brass LM, Kernan Sarech PM, Suissa S, Horwitz RJ (2001) A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 345:1243–1249
33. Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD et al (2003) Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 138:81–89
34. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M et al (2003) Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the women's health initiative: a randomized trial. *JAMA* 289:2673–2684
35. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321–333
*** Nach der HERS-Studie war dies die erste randomisierte Studie, in der die Wirkung einer Kombinationshormontherapie bei gesunden Frauen untersucht wurde. Diese Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem eine leicht erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate in der Verumgruppe nachgewiesen wurde*

A. Schmermund
S. Möhlenkamp
P. Mathes
R. Erbel

Bedeutung der Koronarkalkbestimmung in der Primärprävention

Value of coronary artery calcium measurements in primary prevention

■ **Summary** Frequently, myocardial infarction or sudden coronary death are the index manifestations of coronary artery disease. In view of the high out-of-hospital mortality of acute myocardial infarction, medical care is unable to provide a benefit for many patients. Against this background, it is an important aim of measuring coronary calcium to identify asymptomatic subjects with an increased coronary risk who are likely to derive a benefit from risk-modifying therapy. Coronary calcium is a largely specific expression of coronary atherosclerosis and is correlated with overall

coronary plaque volume. Due to the complex biology of the vessel wall and its ability to undergo compensatory remodelling, coronary calcium does not necessarily indicate significant stenosis. Coronary calcium is found in 70–80% of plaque ruptures but only in a minority of plaque erosions. It neither indicates a “vulnerable” nor a “stable” plaque. Six independent studies including healthy self-referred and physician-referred volunteers consistently describe the predictive value of coronary calcium with regard to coronary and cardiovascular clinical events. After adjusting for coronary risk factors, increased amounts of coronary calcium are associated with a 5- to 10-times elevated relative risk. Only recently have the first results from strictly unselected, population-based cohorts been reported which confirm the predictive ability of coronary calcium measurements. Concordant with actual guidelines issued by US-American and European expert panels, coronary calcium measurements can be used especially in patients with an indeterminate risk on the basis of clinical assessment and risk factor analysis. Substantially elevated coronary calcium scores provide a rationale for intensified risk-modifying therapy. This is also true for elderly patients in

whom the established risk factors lose some of their predictive power. The use of coronary calcium measurements in self-referred patients or as a primary means for risk stratification is not encouraged.

■ Key words

Coronary atherosclerosis – risk stratification – cardiac imaging – electron-beam tomography – computed tomography

■ **Zusammenfassung** Die koronare Herzkrankheit manifestiert sich häufig durch ein akutes Koronarsyndrom als Indexereignis. Angesichts der hohen Letalität des akuten Myokardinfarkts in der Prähospitalphase kommt die medizinische Versorgung für viele Patienten zu spät. Vor diesem Hintergrund ist es ein wichtiges Ziel der Koronarkalkbestimmung, asymptotische Personen mit erhöhtem Koronarrisiko zu identifizieren und einer Behandlung zur Risikoreduktion zuzuführen. Koronarkalk ist ein weitgehend spezifischer Ausdruck der koronaren Atherosklerose und mit dem koronaren Gesamtplaquavolumen korreliert. Aufgrund der komplexen Gefäßwandbiologie mit kompensatorischem Remodelling zeigt er aber nicht notwendigerweise eine signifikante Steno-

Priv.-Doz. Dr. Axel Schmermund (✉)
Cardioangiologisches Centrum Bethanien
Im Prüfling 23
60389 Frankfurt am Main, Germany
Tel.: +49-69/9450280
Fax: +49-69/461613
E-Mail: A.Schmermund@ccb.de

Stefan Möhlenkamp · Raimund Erbel
Klinik für Kardiologie
Universitätsklinikum Essen, Germany

Peter Mathes
Rehabilitationszentrum
München, Germany

sierung an. Er findet sich bei 70–80% der Plaquerupturen. Plaquerosionen weisen ihn dagegen nur selten auf. Er ist weder prädiktiv für „vulnerable“ noch für „stabile“ Plaques. 6 unabhängige Studien in Kollektiven mit gesunden, durch Werbung, Überweisung und Selbsteinweisung gewonnenen Teilnehmern beschrieben übereinstimmend die prädiktive Wertigkeit der Koronarkalkbestimmung im Hinblick auf koronare und kardiovaskuläre Ereignisse. Nach Adjustierung für die etablierten Risikofaktoren sind erhöhte Kalkscores mit einem

5- bis 10fach erhöhten Risiko assoziiert. Erst in jüngster Zeit wurden Ergebnisse aus strikt unselektierten, bevölkerungsweiten Kollektiven bekannt, welche die prädiktive Wertigkeit der Koronarkalkbestimmung bestätigten. In Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Fachgremien kann die Koronarkalkbestimmung insbesondere bei Patienten eingesetzt werden, die ein unbestimmtes Risiko auf der Basis der klinischen Befunde und Risikofaktorenanalyse aufweisen. Deutlich erhöhte Kalkscores ge-

ben dem behandelnden Arzt eine Rationale zur intensiven Risikotherapie. Dies gilt auch für ältere Patienten, bei denen die etablierten Risikofaktoren einen Teil ihrer prädiktiven Wertigkeit verlieren. Die Anwendung des Verfahrens bei Selbsteinweisern oder als primäres Mittel der Risikostratifizierung wird nicht empfohlen.

■ Schlüsselwörter

Koronare Atherosklerose – Risikostratifizierung – Bildgebung – Elektronenstrahltomographie – Computertomographie

Hintergrund

Nach aktuellen Daten aus Deutschland beträgt die 28-Tage-Letalität des akuten Herzinfarkts 57–69% [12]. Die Mehrzahl der Patienten mit tödlichem Verlauf verstirbt außerhalb des Krankenhauses, sodass die modernen Therapieverfahren nicht wirksam werden können [12]. Die Analyse von modernen Algorithmen zur Risikoprädiktion auf der Basis der Risikofaktoren (Framingham-Score, Procarn-Score, Score der europäischen Fachgesellschaften) zeigt, dass die in absoluten Zahlen meisten koronaren Ereignisse bei Personen auftreten, deren Koronarrisiko nur als mittelgradig eingeschätzt wird (5–20% koronare Ereignisse in 10 Jahren). Die direkte koronare Bildgebung mit Koronarkalkbestimmung versucht besonders gefährdete Personen frühzeitig zu identifizieren, bevor ein akutes Koronareignis auftritt. Das Potenzial der Methode erschließt sich aus dem Verständnis der Koronarpathologie.

Die meisten akuten Herzinfarkte entstehen auf der Grundlage einer Ruptur (etwa 65%) oder Erosion (etwa 35%) von Koronarplaques, die keine angiographisch hochgradige Stenosierung aufweisen. Folgerichtig kommt es vielfach ohne warnende Vorzeichen durch Angina pectoris oder eine belastungsinduzierte Ischämie zum akuten Koronarsyndrom. Rupturgefährdete Plaques weisen in der Regel ein großes Atherom mit dünner fibröser Kappe sowie ein entzündliches zelluläres Infiltrat auf [28]. Aufgrund eines expansiven („positiven“) Gefäßremodellings bleiben selbst rupturgefährdete Plaques mit erheblicher Ausprägung asymptomatisch. Die Ruptur dieser Plaques oder die Ausbildung einer Plaquerosion mit nachfolgender Thrombusbildung führt nicht immer zum aku-

ten Koronarsyndrom. Vielfach verlaufen auch diese Ereignisse asymptomatisch. Die folgende Abheilung, erneute Ruptur und erneute Abheilung bilden eine Form der Progression der Atherosklerose [28]. Dies wird bei Opfern des plötzlichen Herztods ersichtlich, die typischerweise neben der ursächlichen Plaqueruptur noch weitere ältere, abgeheilte Plaquerupturen aufweisen. Dementsprechend ist das Ausmaß der koronaren Atherosklerose auch ein Maß für die Aktivität der Erkrankung. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Ausprägung der koronaren Atherosklerose und der von Koronarkalk. Die direkte Analyse der Koronarsklerose mittels Koronarkalkbestimmung macht sich diesen Zusammenhang zunutze. Sie zielt besonders darauf ab, asymptomatische Personen mit stark erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu identifizieren, die von einer präventiven Therapie profitieren würden. Dies kann dazu beitragen, die hohe Letalität der koronaren Herzkrankheit außerhalb der Klinikversorgung zu reduzieren.

■ Koronarkalk und koronare Atherosklerose

Für klinische Belange gilt, dass Koronarkalk ein spezifischer Ausdruck einer koronaren Atherosklerose ist [14]. Die hauptsächlich für die Mineralisierung im Bereich der Intima verantwortlichen Prozesse sind nach heutigem Kenntnisstand

1. apoptotische Matrixvesikel und Überreste von Zellorganellen
2. Proteine der Knochenbildung („bone-associated proteins“)
3. Lipide
4. Kalzium- und Phosphationen

Verkalkungen finden sich bereits in frühen Stadien der Plaquebildung bei Heranwachsenden und im jungen Erwachsenenalter [26]. Sie treten zunächst intra-, dann extrazellulär auf. Das Stadium des Auftretens entspricht in der von Sary [26] anhand von über 600 Autopsien bei Personen im Alter unter 40 Jahren entwickelten Klassifikation dem „Präatherom“ oder „Typ-III-Plaque“. Fortgeschrittene Plaques („Typ-IV- und V-Plaques“) weisen Kalk häufiger und in größerem Ausmaß auf.

■ Koronarkalk und Ausmaß sowie Schweregrad der koronaren Atherosklerose

Koronarkalk ist besser mit dem koronaren Plaquevolumen korreliert als mit dem durch Plaques hervorgerufenen Stenosegrad [7]. Dies wird mit den komplexen Beziehungen zwischen Plaquebildung, kompensatorischem Remodelling der Gefäßwand und koronarer Stenose erklärt. In einer histopathologisch korrelativen Untersuchung betrug die Kalkfläche etwa 20% der gesamten Plaquefläche [7]. Auch mittels intravaskulärem Ultraschall ließ sich diese enge Korrelation von Plaquebildung und Kalknachweis darstellen [7]. Die Quantifizierung von Koronarkalk bietet ein Maß für die Ausdehnung der koronaren Atherosklerose.

■ Koronarkalk und Koronarstenosen

Da das Ausmaß der Koronarsklerose und der Stenosegrad nicht eng korrelieren, bietet die Koronarkalkbestimmung keinen entscheidenden Vorteil im Vergleich mit den funktionellen nichtinvasiven Tests. Die Frage nach Koronarstenosen steht allerdings im Bereich der Primärprävention nicht im Vordergrund.

■ Koronarkalk – natürlicher Verlauf der Koronarsklerose und Risikofaktoren

Die Topographie des mittels Elektronenstrahltomographie erfassten Koronarkalks gleicht dem Muster, das in histopathologischen und angiographischen Untersuchungen für die atherosklerotische Plaquebildung etabliert wurde [21]. Die Risikofaktoren des Koronarkalks sind identisch mit denjenigen der koronaren Atherosklerose [7]. Bei asymptomatischen Patienten finden sich höheres Alter, männliches Geschlecht, Hypercholesterinämie in verschiedenen Definitionen und arterielle Hypertonie sowie, abhängig von Kohortengröße und Erhebungsinstrumenten, auch Diabetes und Nikotinkonsum als Risikofaktoren. In der bevölkerungsbezogenen Heinz-Nixdorf-

Recall-Studie in einer unselektierten städtischen Kohorte von 45- bis 74-jährigen Personen wurde die Bedeutung der 4 kausalen Risikofaktoren (Cholesterin, Hypertonie, Diabetes, Nikotin) bestätigt [24]. Sie erklärten etwa 30% der Variabilität des Koronarkalks. Zusätzlich fand sich eine deutliche und unabhängige Assoziation mit Adipositas (erhöhter Body-Mass-Index, Taillenumfang).

■ Koronarkalk und vulnerable Koronarplaques

Koronarkalk ist bei 70–80% der Plaquerupturen vorhanden [20]. Auch bei Personen < 50 Jahren, die am plötzlichen Koronartod als Erstmanifestation der KHK versterben, findet sich deutlich mehr Koronarkalk als in einem Vergleichskollektiv [22]. Plaqueerosionen dagegen weisen ihn nur selten auf [20, 28]. Somit ist er weder ein Prädiktor von „vulnerablen“ noch von „stabilen“ Plaques [20].

Koronarkalk ist mit der Ausdehnung und der Aktivität der koronaren Atherosklerose assoziiert. Dies ergibt sich zum einen aus der Bestimmung der Gesamtplaquelast, welche die Progression der Erkrankung anzeigt. Zum anderen findet sich Kalk unter allen histopathologisch definierten Plaques in der größten Menge bei der abgeheilten Plaqueruptur, wie sie besonders häufig bei Opfern des plötzlichen Koronartods beobachtet wird [20]. Er ist weiterhin häufig mit expansivem Remodelling assoziiert, das eine verstärkte Gefährdung der Plaqueruptur anzeigt.

Untersuchungen mittels Elektronenstrahltomographie haben übereinstimmend gezeigt, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom in aller Regel (>95%) Kalk aufweisen und die Kalkscores in Kollektiven mit einem ersten Koronarsyndrom deutlich höher liegen als in einem klinisch gesunden Vergleichskollektiv [17, 20].

Prospektive Studien

6 unabhängige Studien bei insgesamt 19754 Personen beschrieben übereinstimmend die prädiktive Wertigkeit der Koronarkalkbestimmung [3, 11, 15, 18, 25, 30]. Hinsichtlich harter Koronareignisse, also Herztod und Herzinfarkt, fand sich je nach Studienkollektiv bei Nachweis eines erhöhten Koronarkalkscores ein relatives Risiko zwischen 5 und >20 (Tabelle 1). Im Vergleich mit den traditionellen Risikofaktoren stellten alle Studien eine unabhängige bzw. überlegene Wertigkeit der Koronarkalkbestimmung dar. Allerdings wurden die Risikofaktoren nicht in allen Untersuchungen komplett erhoben und z. T. auch lediglich mittels Fragebogen erfasst. In der

Tab. 1 Übersicht der prospektiven Studien in selektierten Kollektiven mit Angabe des Risikos für die „harten“ Ereignisse Myokardinfarkt und Herztod

	Arad et al. [3]	Raggi et al. [18]	Detrano et al. ^a	Park et al. [15]	Kondos et al. [11]	Shaw et al. [25]
n	1177	672	1196	967	8855	10377
Männlich [%]	71	50	89	91	74	60
Alter [Jahre] (Mittelwert ± SD)	53 ± 11	52 ± 8	66 ± 8	66 ± 8	50 ± 9 (Männer) 54 ± 9 (Frauen)	53
Medianer Kalkscore	4	3	44	Etwa 45	7 (Männer) 1 (Frauen)	Etwa 6
Mittlerer Follow-up [Jahre]	3,6	2,8	3,4	6,4	3,1	5,0
Follow-up komplett [%]	99,6	100	99,8	100	64	100
Zahl „harter Ereignisse“	18	27	50	50	58	249
Wichtigste Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kalkscore > 80 bzw. > 160 ■ 22fach erhöhtes Risiko ■ PPW 0,10–0,22 ■ NPW 0,98–0,99 ■ In Subgruppe (n = 787) Koronarkalk deutlich besser prädiktiv als durch Fragebogen erhobene Risikofaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kalkscore in der obersten Quartile: 21,5fach erhöhtes Risiko ■ Jährliche Ereignisrate 4–5% bei Kalkscore > 100 („harte Ereignisse“) ■ Koronarkalk deutlich besser prädiktiv als durch Fragebogen erhobene Risikofaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kalkscore > Median: 2,7fach erhöhtes Risiko ■ Koronarkalk tendenziell schlechter prädiktiv als direkt gemessene Risikofaktoren und EKG 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kalkscore oberste Tertile: 4,9- bis 6,1fach erhöhtes Risiko (Unterschied je nach CRP-Wert) ■ Koronarkalk deutlich besser prädiktiv als direkt gemessene Risikofaktoren und auch CRP ■ Prädiktiver Wert des Kalkscores unabhängig von und additiv zu CRP 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kalkscore oberste Quartile bei Männern: 7,2fach erhöhtes Risiko ■ Bei Frauen keine prädiktive Wertigkeit bei jedoch nur 0,4% Ereignisrate ■ Jährliche Ereignisrate bei Männern 2,3% bei Kalkscore > 75. Perzentile („harte Ereignisse“) ■ Koronarkalk deutlich besser prädiktiv als durch Fragebogen erhobene Risikofaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kalkscore 401–1000: 6,2fach erhöhtes Risiko; Kalkscore > 1000: 12,3fach erhöhtes Risiko (Gesamtsterblichkeit) ■ Koronarkalk deutlich besser prädiktiv als durch Fragebogen erhobene Risikofaktoren ■ Ab Kalkscore > 100 Sterblichkeitsrate > 1%/Jahr

Tab. 1 (Fortsetzung)

	Arad et al. [3]	Raggi et al. [18]	Detrano et al. ^a	Park et al. [15]	Kondos et al. [11]	Shaw et al. [25]
Anmerkung	Teilnehmer durch Zuweisung über Hausärzte, Werbung (Zeitschriften, Werbbebriefe) oder Selbstzuweisung gewonnen	Teilnehmer durch Hausärzte zur Risikostratifizierung überwiesen	EBT-Untersuchung erst 30 Monate nach Studienbeginn, nur 1196 von initial 1461 Personen untersucht Ungewöhnliches EBT-Untersuchungsprotokoll mit herabgesetzter Sensitivität für die Detektion von Koronarkalk Teilnehmer angeschrieben und auf der Basis eines Hochrisikostatus nach dem Framingham-Score ausgewählt (> 8% in 10 Jahren)	Längeres Follow-up des gleichen Kollektivs wie Detrano et al. (s. links) unter Ausschluss der Diabetiker	Selbstzuweisung aller Teilnehmer	Teilnehmer durch Hausärzte zur Risikostratifizierung überwiesen

Eine Ausnahme ist die Arbeit von Shaw et al. [25], in welcher lediglich die Gesamtsterblichkeit dokumentiert ist.

^a Die Arbeit von Detrano et al. ist im Literaturverzeichnis nicht aufgeführt, weil inzwischen 2 Nachfolgestudien erschienen sind [10, 15]. Sie werden von Achenbach et al. [2], Möhlenkamp et al. [13] und Schmermund u. Erbel [20] diskutiert

einzigsten Studie, die zunächst keine Überlegenheit der Koronarkalkbestimmung gegenüber den Risikofaktoren zeigte, wurde nach einer längeren Nachbeobachtungsphase eine unabhängige und gegenüber dem hochsensitiven CRP überlegene prognostische Wertigkeit der Koronarkalkbestimmung bei Nichtdiabetikern beschrieben [10, 15]. Insbesondere zeigte sich im direkten Vergleich mit der Risikofaktorenanalyse eine zusätzliche prognostische Aussagekraft der Koronarkalkbestimmung in den Untergruppen mit mittlerem und hohem Framingham-Risikoscore [10]. Nach einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von 4 Studien mit Adjustierung für die etablierten Risikofaktoren waren erhöhte Kalkscores mit einem Wert >100 nach Agatston – unabhängig von den Risikofaktoren – mit einem etwa 5fach und mit einem Wert >400 mit einem etwa 10fach erhöhten Risiko assoziiert [16].

Es ist kritisch hinterfragt worden, ob die Ergebnisse bei durch Werbung oder Anzeigen gewonnenen Studienteilnehmern auf eine allgemeinere Bevölkerung übertragbar sind. In der Rotterdam-calcification-Studie wurden unselektierte Personen im Alter von 55–85 Jahren eingeschlossen [29]. Knapp 50% der Studienteilnehmer hatten keinen bzw. einen gering ausgeprägten Kalkscore, und die KHK-Letalität während des Nachbeobachtungszeitraums von 2,7 Jahren lag hier bei 0,2%. Bei den 15% der Studienteilnehmer mit den höchsten Scores (Agatston-Score >1000) lag die Sterblichkeit an KHK dagegen bei 4%. Das relative Risiko für Koronarereignisse betrug 8,3, nachdem für die Risikofaktoren adjustiert worden war. Die prädiktive Wertigkeit war unabhängig von den mit „state of the art“-Methoden erhobenen Risikofaktoren und übertraf deren prognostische Wertigkeit.

In der St.-Francis-heart-Studie wurden 5585 unselektierte Probanden untersucht [4]. Im Rahmen eines aufwändigen Studienprotokolls, das eine parallele Interventionsstudie vorsah, wurden Studienteilnehmer im oberen Quintil der Kalkscoreverteilung randomisiert therapiert. Die Beurteilung der prädiktiven Wertigkeit des Verfahrens konnte anhand von 4613 Probanden mit einem mittleren Alter bei Einschluss von 59 Jahren beurteilt werden. Eine vergleichende Risikofaktorenanalyse lag für 1357 Probanden vor. Über einen Beobachtungszeitraum von 4,3 Jahren wurden 119 Koronarereignisse (einschließlich Revascularisation) und 40 „harte“ Koronarereignisse erfasst. Bei einem Kalkscorewert von 100–399 (15% der Studienteilnehmer) lag das relative Ereignisrisiko bei 10,2 (alle Koronarereignisse) bzw. 10,4 („harte“ Ereignisse) im Vergleich mit einem Kalkscore von 0 (33% der Studienteilnehmer). Im Vergleich zu Probanden im unteren Tertil hatten Probanden mit einem Kalkscore im oberen Tertil der Verteilung ein

relatives Ereignisrisiko von 13,9. Die prädiktive Wertigkeit des Koronarkalkscores war sowohl gegenüber den Framingham-Risikofaktoren als auch gegenüber der Analyse des C-reaktiven Proteins deutlich und statistisch signifikant überlegen.

Empfehlungen für die Koronarkalkbestimmung

Die prognostische Aussagekraft des mittels Elektronenstrahltomographie bestimmten Koronarkalkscores nach Agatston wurde übereinstimmend in mehreren unabhängigen Studien sowohl an selektierten als auch unselektierten Kollektiven gezeigt [2, 13]. Seine Wertigkeit ist unabhängig von den kausalen Risikofaktoren und erhöht die Genauigkeit der Prognoseabschätzung. Die Identifikation von Personen mit hohem Risiko wird verbessert. Die Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie/Kardio-CT der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie hat ein Schema zur Interpretation der Koronarkalkwerte veröffentlicht, das in Tabelle 2 dargestellt ist [6]. Neben dem Ausmaß der Koronarsklerose selbst (Schritt I, Tab. 2) spielt die Berücksichtigung von Alter und Geschlecht eine wichtige Rolle (Schritt II, Tab. 2). Eine Koronarsklerose mit einem Kalkscore von 100 bedeutet bei einer 55-jährigen Frau natürlich etwas anderes als bei einem 70-jährigen Mann. Die Gesamtinterpretation der Befundrelevanz muss auf der Grundlage der individuellen Anamnese, EKG-Befunde und Risikofaktorenanalyse vorgenommen werden und darf keinesfalls isoliert erfolgen.

Zurzeit liegen noch überwiegend Daten aus selektierten Kollektiven mit mehrheitlich Männern im Alter zwischen 45 und 65 Jahren und eingeschränkter Validität der Risikofaktorenanalyse vor.

Grundlage der unten stehenden Empfehlungen sind:

1. eine gründliche Untersuchung, Befunderhebung und Indikationsstellung durch einen Arzt mit ausgewiesener Kenntnis von kardiovaskulären Erkrankungen
2. die Einbindung des Koronarkalkbefunds in das weitere Management unter Berücksichtigung der Gesamtschau aller Befunde [2].

Die folgenden Empfehlungen stehen im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften aus dem Jahr 2003 [5]. Sie gehen über die Stellungnahme im Konsensuspapier der American Heart Association aus dem Jahr 2000 [14] sowie die Empfehlungen der Prevention Conference V der American Heart Association aus demselben Jahr hinaus [8], sind aber im Einklang mit der nachfolgenden Stellungnahme der 3 Hauptautoren der Pre-

Tab. 2 Interpretation der Koronarkalkbestimmung

Schritt I		Schritt II	
Koronarkalkscore (nach Agatston)	Beurteilung	Alters- und geschlechtsabhängige Beurteilung (Kalkscoreperzentile)	Risikobeurteilung
0–10	Keine/minimale Koronarsklerose	0–25	Geringes Risiko
< 10–100	Mäßige Koronarsklerose	26–50	Mäßiges Risiko
> 100–400	Deutliche Koronarsklerose	51–75	Erhöhtes Risiko
> 400–1000	Ausgeprägte Koronarsklerose	76–90	Hohes Risiko
> 1000	Schwerste Koronarsklerose	> 90	Sehr hohes Risiko

vention Conference V aus dem Jahr 2001 [9] sowie der Empfehlung des National Cholesterol Education Panel (NCEP) Adult Treatment Panel III aus dem Jahr 2002 [27].

- Klasse I Personen mit einem auf der Basis der etablierten klinischen und anamnestischen Befunde und Risikofaktoranalyse („office-based risk assessment“) als intermediär eingeschätzten Risiko (Evidenzklasse B)
- Klasse IIa Ältere Personen, bei denen die Risikofaktoren einen Teil ihres prädiktiven Werts verlieren und die ein unbestimmtes Risiko aufweisen (Evidenzklasse C)
- Klasse IIb Ausführliche prognostische Einschätzung von Personen mit pektanginösen Beschwerden, bei denen die Erkennung und Therapie von möglichen Koronarstenosen im Vordergrund steht (Evidenzklasse C)
- Klasse III Personen, die sich selbst zur Koronarkalkbestimmung vorstellen und bei denen keine grundlegende Befunderhebung hinsichtlich Risikofaktoren, Anamnese und EKG erfolgt ist (Evidenzklasse C)

Es ist vorstellbar, dass Personen in Berufsgruppen mit möglicher Gefährdung von anderen Personen oder Eigengefährdung durch eine plötzliche kardiovaskuläre Erkrankung von der Koronarkalkbestimmung profitieren, z. B. Piloten oder Busfahrer.

Ausblick

Diverse elektronenstrahltomographische Untersuchungen haben die Progression des Koronarkalkscores analysiert. Patienten mit verstärkter Progression scheinen ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko zu haben [4, 19]. Die Frage der medikamentösen Beeinflussung der Koronarkalkprogression wird aktiv untersucht [1], die Ergebnisse von mehreren randomisierten Studien stehen kurz vor der Publikation. Es wird analysiert, ob die Bestimmung der Progression eine zusätzliche prognostische Aussagekraft hat und ob eine Abschätzung von Therapieeffekten gelingt. Es ist noch nicht geklärt, welche Untersuchungsintervalle sinnvollerweise anzustreben sind.

Große, zurzeit laufende Studien, u. a. die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie in Deutschland [23], müssen die prädiktive Wertigkeit auch im Vergleich mit anderen Verfahren in unselektierten Kollektiven klären. Vergleiche mit der Bestimmung der Intima-Media-Dicke und des Knöchel-Arm-Quotienten („ankle-brachial-index“) werden mit Interesse erwartet. Auch ist es wichtig, zu untersuchen, ob bei Patienten mit hohem Risiko auf der Grundlage der etablierten Risikofaktoren, die jedoch keinen oder nur gering ausgeprägten Koronarkalk aufweisen, eine abwartende Haltung anstelle einer intensiven Therapie gerechtfertigt ist. Ein solches Vorgehen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Die oben angesprochenen Aspekte berühren auch Fragen der Kosteneffektivität.

Die Übertragbarkeit der sämtlich mittels Elektronenstrahltomographie und Agatston-Kalkscorewerten durchgeführten Studien auf andere CT-Geräte und Algorithmen muss noch analysiert werden.

Literatur

1. Achenbach S, Ropers D, Pohle K et al (2002) Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 106:1077–1082
2. Achenbach S, Schmermund A, Erbel R et al (2003) Klinische Bedeutung des quantitativen Nachweises von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie (EBT) und Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (MSCT). *Z Kardiol* 92:899–907
3. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD (2000) Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 36:1253–1260
4. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD (2005) Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis heart study. *J Am Coll Cardiol* 46:158–165
5. De Backer G, Ambrosioni E, Borck-Johnsen K et al (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil (Suppl 1)*10:S1–S78
** Ausführliche Literaturübersicht und Darstellung der Problematik im Zusammenhang mit anderen Methoden der Risikostratifizierung
6. Erbel R, Moshage W (1999) Tätigkeitsbericht Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie. *Z Kardiol* 88:459–465
7. Erbel R, Budde T, Kerkhoff G, Möhlenkamp S, Schmermund A (2002) Understanding the pathophysiology of the arterial wall: which method should we choose? Electron beam computed tomography. *Eur Heart J [Suppl F]*4:F47–F53
** Übersicht der Methodik im Hinblick auf die Bildgebung der koronaren Atherosklerose.
8. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al (2000) Prevention conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. Writing Group III. *Circulation* 101:e16–e22
9. Greenland P, Smith SC, Grundy SN (2001) Current perspective: improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. Role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 104:1863–1867
10. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC (2004) Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 291:210–215
11. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A et al (2003) Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 107:2571–2576
12. Löwel H, Meisinger C, Heier M et al (2002) Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 127:2311–2316
13. Möhlenkamp S, Schmermund A, Kerkhoff G, Budde T, Erbel R (2003) Prognostische Wertigkeit der nicht-invasiv bestimmten koronaren Plaquelast bei Patienten mit Risikofaktoren. *Z Kardiol* 92:351–361
** Aktuelle Übersicht der Studienlage unter Berücksichtigung des Stands im Herbst 2003
14. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al (2000) American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 36:326–340
15. Park R, Detrano R, Xiang M et al (2002) Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation* 106:2073–2077
16. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS (2004) Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 28;164:1285–1292
** Aktuelle Metaanalyse und Diskussion der verfügbaren prospektiven Daten aus den großen Studien mit selbst überwiesenen bzw. vom Hausarzt überwiesenen Gesunden
17. Pohle K, Ropers D, Maffert R et al (2003) Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: a risk factor matched analysis by electron beam tomography. *Heart* 89:625–628
18. Raggi P, Callister TQ, Cooil B et al (2000) Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 101:850–855
19. Raggi P, Cooil B, Shaw LJ et al (2003) Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol* 92:827–829
20. Schmermund A, Erbel R (2001) Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 104:1682–1687
** Ausführliche Diskussion der Thematik der „vulnerablen Plaque“ im Hinblick auf den Nachweis von Koronarkalk
21. Schmermund A, Möhlenkamp S, Baumgart D et al (2000) Usefulness of topography of coronary calcium by electron-beam computed tomography in predicting the natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 86:127–132
22. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M et al (2001) Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age fifty: histopathologic comparison with “healthy” subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 155:499–508
23. Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A et al for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group (2002) Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf Recall study. *Am Heart J* 144:212–218
24. Schmermund A, Moebus S, Winterhalder S et al (2003) Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Strong and independent association of obesity with subclinical coronary arteriosclerosis in a large German population sample: Heinz Nixdorf Recall Study. *Circulation [Suppl]*108:IV-727
25. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ (2003) Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 228:826–833
26. Stary HC (1990) The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J [Suppl E]*:11:3–19
27. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Final report. *Circulation* 106:3143–3421

28. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM (2000) Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1262–1275
***Umfassende Übersicht der histopathologischen Klassifikation der koronaren Atherosklerose, wichtig zum Verständnis der Bedeutung der direkten Bildgebung*
29. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A et al (2005) Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 112: 572–577
30. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM (2000) Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 86:495–498

S. Eckert
D. Tschöpe

Glukosestoffwechsel

Arbeitsgemeinschaft Diabetes
und Herz in der Deutschen Diabetes
Gesellschaft, Arbeitsgruppe Herz
und Metabolisches Syndrom in der
Deutschen Gesellschaft für Kardio-
logie, Der herzkranke Diabetiker –
Stiftung in der Deutschen
Diabetes Stiftung

Glucose metabolism

■ **Summary** The markedly increased periinterventional risk (PCI and CABG) in patients with type-2 diabetes mellitus may be reduced by adjusting blood glucose values to a near-normal level. This adjustment should be realized acutely by glucose-insulin-potassium infusions. In long-term ther-

apy, the target value should be achieved independent of the pharmacological principle of blood glucose reduction. Among the available oral antidiabetic agents, metformin, acarbose and glitazones seem to be cardioprotective via pleiotropic effects. Given an optimal stent implantation and administration of GP IIb/IIIa inhibitors during coronary interventions, results are similar to those of non-diabetics.

■ **Key words** Type-2-diabetes – cardiovascular risk factors – macrovascular complications – coronary interventions – cardioprotection

■ **Zusammenfassung** Ein deutlich erhöhtes periinterventionelles Risiko (PCI und CABG) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus kann durch eine normnahe Blut-

glukoseeinstellung reduziert werden. Diese sollte akut durch Glukose-Insulin-Kalium-Infusionen erfolgen. In der Langzeitbetreuung gilt die Zielwerterreichung unabhängig vom pharmakologischen Prinzip der Blutglukosesenkung. Im Spektrum der verfügbaren oralen Antidiabetika scheinen Metformin, Acarbose und Glitazone über pleiotrope Effekte kardioprotektiv zu wirken. Bei optimaler Stentimplantation und Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten bei Koronarinterventionen kann ein vergleichbares Niveau wie bei Nichtdiabetikern erreicht werden.

■ Schlüsselwörter

Typ-2-Diabetes – kardiovaskuläre Risikofaktoren – makrovaskuläre Komplikationen – Koronarinterventionen – Kardioprotektion

Dr. Siegfried Eckert (✉)
Prof. Dr. Diethelm Tschöpe
Herz- und Diabeteszentrum
Nordrhein-Westfalen
Universitätsklinik
Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen, Germany
E-Mail: seckert@hdz-nrw.de

Einleitung

Kardiovaskuläre Risikofaktoren vereinen sich im Bild des metabolischen Syndroms schon viele Jahre vor der Diabetesmanifestation und fördern die Atheroskleroseentwicklung bereits im Stadium der gestörten Glukosetoleranz, wenn trotz normaler Nüchternblutglukosewerte die postprandialen Blutglukosewer-

te höher und anhaltender ansteigen als bei Gesunden [7, 11].

Hyperglykämie verstärkt den oxidativen Stress auf das Endothel, reduziert die endotheliale Thromboresistenz und Fibrinolyse und erhöht die Gerinnungsneigung des Bluts. Dies sind einige Gründe, warum Diabetiker häufiger instabile Plaques entwickeln und kardiale Erstereignisse bei ihnen häufiger tödlich enden [13].

Epidemiologie

Die Prävalenz des Diabetes mellitus liegt in Deutschland bei etwa 8%, und steigt im höheren Lebensalter an. Zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr sind mehr Männer als Frauen betroffen, ab dem 60. Lebensjahr kehrt sich dieses Verhältnis um [12].

Die Kombination von Nüchternblutglukose und 2-h-Wert nach oraler Glukosebelastung mit 75 g (OGTT) zur Diabetesdiagnostik deckt eine um 30–50% erhöhte Prävalenz an Störungen des Glukosestoffwechsels – um 60% – auf [7, 18, 26, 27]. Demgegenüber wird der Anteil von Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus gegenwärtig auf bis zu 10% geschätzt [20].

Da einerseits der Diabetes, insbesondere Typ-2, in seinen Anfangsstadien eine asymptomatische Erkrankung ist, andererseits aber schon in frühen Stadien kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht, ist eine frühzeitige Diagnostik bei positiver Familienanamnese für Diabetes und/oder hohem Risikoprofil zu fordern: Bewegungsarmut, Adipositas (Bauchumfang Mann: > 102 cm, Frau: > 88 cm), Dyslipoproteinämie (erhöhte Triglyzeride > 150 mg/dl, erniedrigtes HDL-Cholesterin: Männer < 40 mg/dl, Frauen < 50 mg/dl, erhöhtes LDL-Cholesterin > 100 mg/dl), arterieller Hypertonie (> 130/80 mmHg) und Mikroalbuminurie [10]. Auch für Typ-1-Diabetiker sind akute ischämische Ereignisse als Folge der Erkrankung prognostisch ungünstig [24].

Die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ-2 kann durch Interventionen, die die sich entwickelnde Insulinresistenz kompensieren helfen, verzögert oder gar verhindert werden:

- Steigerung der körperlichen Aktivität,
- Reduktion des Körpergewichts
- Gabe eines α -Glykosidase-Hemmers oder von Metformin [3, 8, 29].

Diese Maßnahmen senken den Blutdruck und reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse [4].

Akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt

Das relative Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetes liegt in epidemiologischen Studien zwischen 1,5 und 6,2 bei Männern und 1,8 und 10,9 bei Frauen [13].

Diabetes mellitus ist bei Männern mit einer 3,7fach und bei Frauen mit einer 5,9fach erhöhten Myokardinfarktinzidenz im Vergleich zu Nichtdiabetikern verbunden [2, 27].

Die Überlebensstruktur der Infarktpatienten des bevölkerungsbasierten Herzinfarktregisters der Region Augsburg zeigt nur in der Prähospitalphase keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern, 34% versterben vor Erreichen des Krankenhauses. Weitere 28% der Diabetiker und 16% der Nichtdiabetiker versterben innerhalb der ersten 24 h und 6% und 4% vom 2. bis zum 28. Tag nach Krankenhausaufnahme. Innerhalb der ersten 4 Wochen nach Myokardinfarkt versterben 68% der Diabetiker und 54% der Nichtdiabetiker [13].

Glukose-Insulin-Infusionen verbessern in der akuten Myokardischämie die Zufuhr von Glukose in die Myokardzelle und führen damit u. a. zu einer Reduktion der freien Fettsäuren, die in der Akutphase erhöht sind. Die DIGAMI-Studie hat mit dieser Strategie eine Verbesserung der Überlebensrate in der Akutphase und im Follow-up bis zu 5 Jahren gezeigt [14]. Es wird vermutet, dass Patienten mit akuten zerebralen Ischämien ebenfalls von diesem Therapie regime in der Akutphase profitieren [21]. In diesen Studien wurden keine mechanischen Reperfusionen durchgeführt. Die Kombination Koronarintervention und Glukose-Insulin-Kalium-Infusion erzielt eine signifikante Mortalitätsreduktion insbesondere bei Patienten (mit und ohne Diabetes) ohne klinische Zeichen von Herzinsuffizienz [32].

Blutglukose und katheterbasierte Koronarinterventionen (PCI)

Diabetiker haben im Vergleich zu Nichtdiabetikern häufiger Komplikationen nach PCI und höhere Restenoserraten nach Angioplastie und Stentimplantation [19]. Reaktive Intimahypertrophie und somit reduzierte Lumendurchmesser sind die Hauptursache für die höheren Restenoserraten bei Diabetikern. Fortschritte in Angioplastietechniken, häufige und optimierte Stentimplantationen – insbesondere Drug-eluting Stents – und additiver Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten haben die Ergebnisse nach PCI insgesamt verbessert, obwohl ein Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern bestehen bleibt [15, 17, 25].

Ungünstige Blutglukoseeinstellung (HbA1c > 7%) ist der bedeutendste unabhängige Prädiktor für Reinterventionen mit einer Odds-ratio von 2,87 [6]. Normnahe Blutglukoseeinstellungen können den ungünstigen peri- und postinterventionellen Verlauf nach PCI bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern verbessern helfen. Metformin, Arcabose und Glitazone scheinen über pleiotrope Effekte kardioprotektiv zu wirken [5, 16, 30, 33].

Blutglukose und koronare Bypassoperation (CABG)

Diabetes ist ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Mortalität und Progression der koronaren Herzkrankheit nach PCI und CABG sowie für häufige Reinterventionen nach PCI und für Venenbypassverschlüsse nach CABG. Diabetiker profitieren von der operativen Myokardrevaskularisation mit einem arteriellen Bypass bei Mehrgefäßerkrankung im Vergleich zu PCI durch deutliche reduzierte Koronarmortalität und Reinterventionsraten [1, 22, 23, 28].

Die Blutglukoseeinstellung sollte perioperativ normnah erfolgen, der HbA1c <7% betragen. Eine intensivierete Insulintherapie mit normnaher Blutglukoseeinstellung (<100 mg/dl) während intensivmedizinischer Behandlung kritischer Erkrankter reduziert die Morbidität und Mortalität bei Diabetikern und Nichtdiabetikern und ist einer konservativen Therapie deutlich überlegen [9, 31].

Postinterventionelle Blutglukoseeinstellung

Es besteht eine nahezu lineare Beziehung zwischen Blutglukosehöhe und HbA1c-Wert und dem Mortalitätsrisiko bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Auch Personen mit einer pathologischen Glukosetoleranz haben bereits ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen [26, 27].

Für Diabetiker sind langfristig eine optimale Blutglukoseeinstellung mit HbA1c <7% und eine aggressive Behandlung zusätzlich bestehender Risikofaktoren mit Absenkung erhöhter Werte in den Zielbereich zu fordern, um der Progression der Atherosklerose entgegenzuwirken. So können das Ergebnis nach kostenintensiven Interventionen abgesichert und die Reinterventionsraten niedrig gehalten werden [10, 31].

Literatur

1. Abizaid A, Costa MA, Centemero M et al (2001) Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. *Circulation* 104:533–538
2. Becker A, Bos G, Vegt de Fet al (2003) Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-years follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 24:1406–1413
3. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laasko M (2002) Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359:2072–2077
4. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laasko M (2003) Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486–494
5. Choi D, Kim SK, Choi SH et al (2004) Preventive effects of Rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2654–2660
6. Corpus RA, George PB, House JA et al (2004) Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type 2 diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 43:8–14
7. DECODE study group (1998) Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 317:371–375
8. Diabetes Prevention Program Group (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes mellitus with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403
9. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A (1999) Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67:352–362
10. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383–393
11. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JJ, Kahn RA (2004) Clinical management of metabolic syndrome. *Circulation* 109:551–556
12. Hauner H (1998) Occurrence of diabetes in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 123:777–782
13. Löwel H, Stieber J, Koenig W, Hörmann A, Gostomyz J (1999) Das Diabetes-bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985–1994. *Diabetes Stoffwechsel* 8:11–21
14. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L (1999) Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99:2626–2632
15. Marso SP, Lincoff M, Ellis SG et al (1999) Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. *Circulation* 100:2477–2484
16. Marx N, Imhof A, Froehlich J et al (2003) Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 107:1954–1957
17. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H et al (2004) Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 110:3627–3635
18. Mooy JM, Grootenhuys PA, Vries de H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ (1995) Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 18:1270–1273

19. O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCallister BD (1998) A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 19:1696-1703
20. Palitzsch KD, Nusser J, Arndt H, Enger I, Zietz B, Cuk A (1999) Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt – eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA1c-Analyse. *Diabetes Stoffwechsel* 8:189-200
21. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS (1999) Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the glucose insulin in stroke trial (GIST). *Stroke* 30:793-799
22. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al (2001) Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 244:1117-1124
23. Sigwart U, The SoS Investigators (2002) Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the stent or surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 360:965-970
24. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen Let al (2003) Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:2923-2928
25. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al (2004) A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 350:221-231
26. Taubert G, Winkelmann BR, Schleifer T et al (2003) Prevalance, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J* 145:285-291
27. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A et al (2003) Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 26:2770-2776
28. The Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) (1997) Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 96:1761-1769
29. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson G et al (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853
31. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367
32. Van der Horst ICC, Zijlstra F, van't Hof AWJ et al (2003) Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 42:784-791
33. Virtanen KA, Hällsten K, Parkkola R et al (2003) Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetes subjects. *Diabetes* 52:283-290

W. Kübler

Primärprävention der koronaren Herzerkrankung: Was ist in der Praxis bezahlbar?

What is cost effective in patients?

■ **Summary** In the primary prevention of coronary heart disease (CHD), the effect of aspirin and statins is well documented in several controlled randomized trials. For aspirin the results can be transferred into clinical practice due to its low price; for the more expensive statins, however, serious economic problems exist. In contrast to secondary prevention these drugs do not reach cost-efficiency in primary prevention; due to their high prices for the criteria of the randomized controlled studies values >60 000 or >100 000 [\$/YLS] are gained. Data from England and Scotland indicate that according to the inclusion criteria of the WOSCOPS- and AFCAPS/TexCAPS studies almost 20 and 60%, respectively, of the adult population had to be treated with a statin. Results of newer studies may even increase these numbers. These costs cannot be covered by any health care

system. Primary prevention of CHD with statins reveals paradigmatically that for financial reasons evidence-based medicine can no longer be transferred into clinical practice. The limited resources of all health care systems make rationing with treatment allocation only to the high risk groups necessary. The American, European and German guidelines propose a $\geq 2\%$ annual risk of CHD as the limit, for financial reasons the British recommendations favor a limit of 3%; in order to save >50% of the costs. Despite the financial restraints of the German health care system, the limit of $\geq 2\%$ annual risk of CHD as proposed by the German Cardiac Society may be realistic when the different preventive measures are applied following a step-by-step plan based on the costs. According to the Procam algorithms, persons without diabetes mellitus or familiar disposition, who in case of nicotine abuse have given up smoking and if hypertensive have blood pressure values within the therapeutic range, statins are only to be given under the following conditions: LDL-cholesterol ≥ 175 or ≥ 190 mg/dl, for a HDL-cholesterol ≤ 35 or ≤ 45 mg/dl, or triglyceride levels ≥ 200 or ≥ 175 mg/dl, respectively. Diabetics without CHD have the same risk as non-diabetics with CHD.

Therefore, in diabetics the same measures should be taken for primary prevention as in non-diabetics for secondary prevention. Evaluation of cost-efficiency indicates that intensive blood sugar control as well as intensive anti-hypertensive treatment and application of statins are all cost-effective in primary prevention of diabetics.

■ **Key words** Primary prevention – cost effectiveness of statins – financial burden – solution

■ **Zusammenfassung** In der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist die Gabe von Aspirin und Statinen durch die Resultate großer kontrollierter, randomisierter Studien belegt. Diese Ergebnisse können im Fall des Aspirins wegen des günstigen Preises problemlos umgesetzt werden, bei den wesentlich teureren Statinen bestehen jedoch erhebliche Schwierigkeiten. Im Gegensatz zur Sekundärprävention erreichen diese Medikamente bei den derzeitigen Preisen nach den Studienergebnissen keine Kosteneffizienz mit Werten >60 000 bzw. >100 000 \$/gewonnenem Lebensjahr. Entsprechend den Kriterien der WOSCOPS- bzw. der AFCAPS/TexCAPS-Studie müssten in England bzw. Schottland etwa 20 bzw. 60% der

Prof. Dr. W. Kübler (✉)
Saarstraße 111
69151 Neckargemünd, Germany

erwachsenen Bevölkerung mit einem Statin behandelt werden. Nach neueren Studienergebnissen könnten sich diese Zahlen sogar noch erhöhen. Diese Kosten sind von keinem Gesundheitssystem zu bewältigen. Die Primärprävention mit Statinen zeigt paradigmatisch, dass evidenzbasierte Medizin heute aus Kostengründen nicht mehr uneingeschränkt umsetzbar ist. Vielmehr erfordern die begrenzten Ressourcen der Gesundheitssysteme eine Rationierung mit ausschließlicher Berücksichtigung der Gruppen höheren Risikos. Als Grenze wird nach den amerikanischen, europäischen und deutschen Empfehlungen ein jährliches KHK-Risiko von $\geq 2\%$ vorgeschlagen, die britischen Leitlinien beschränken sich aus finanziellen Gründen auf eine Grenze von $\geq 3\%$; dies bedingt

Einsparungen von $>50\%$. Bei der angespannten Finanzlage des deutschen Gesundheitssystems dürfte die von der Fachgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, vorgeschlagene Grenze von $\geq 2\%$ jährliches KHK-Risiko einzuhalten sein, wenn die einzelnen primärpräventiven Maßnahmen nach einem die Kosten berücksichtigenden Stufenplan eingeleitet werden. Nach dem Procam-Algorithmus müssten Personen ohne Diabetes mellitus und ohne familiäre Belastung, die im Fall des Nikotinkonsums auf das Rauchen verzichten und bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie Blutdruckwerte im therapeutischen Bereich aufweisen, nur noch bei folgenden Grenzwerten mit einem Statin behandelt werden: LDL-Cholesterin ≥ 175 bzw. ≥ 190 mg/dl

bei einem HDL-Cholesterin ≤ 35 bzw. ≤ 45 mg/dl, oder Triglyzeridwerten ≥ 200 bzw. ≥ 175 mg/dl. Dieser Stufenplan ermöglicht eine kostengünstige, effiziente Primärprävention der KHK. Da Diabetiker ohne KHK das gleiche Risiko aufweisen wie Nichtdiabetiker mit KHK, sollte der Diabetiker in der Primärprävention wie der Nichtdiabetiker in der Sekundärprävention behandelt werden. Kosteneffizienzberechnungen zeigten, dass sowohl eine intensive Blutzucker- als auch eine intensive Blutdruckeinstellung als auch die Gabe von Statinen bei Diabetikern kosteneffizient sind.

■ Schlüsselwörter

Primärprävention –
Kosteneffizienz der Statine –
finanzielle Belastungen –
Lösungsvorschläge

Studienergebnisse und finanzielle Belastung

Die KHK – mit ihren Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz – steht in allen westlichen Industriestaaten an erster Stelle der Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken. Aufgrund der therapeutischen Fortschritte in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen und der großen Zahl der zu behandelnden Patienten stellen die degenerativen Gefäßerkrankungen eine entscheidende Größe der Gesundheitskosten dar. Von präventiven Maßnahmen – insbesondere der Primärprävention der KHK – wird deshalb nicht nur eine Lebensverlängerung in besserem Gesundheitszustand, sondern auch eine Senkung der Gesundheitskosten erwartet.

Bis gegen Ende des letzten Jahrhunderts bestanden Maßnahmen zur Primärprävention der koronaren Herzerkrankung (KHK) fast ausschließlich aus Empfehlungen zur Lebensstiländerung. Die nicht überzeugenden Ergebnisse beruhen auf einer mangelnden Akzeptanz durch die Bevölkerung, d.h. auf einer unzureichenden Compliance, Kosten kommt eine untergeordnete Bedeutung zu. Seit einigen Dekaden ist in den westlichen Industrieländern ein Rückgang der koronaren Ereignisraten zu beobachten; inwieweit Änderungen des Lebensstils dazu bei-

getragen haben, ist im Hinblick auf die multifaktorielle Genese der Atherosklerose schwer abschätzbar. Beim Zigarettenkonsum ist kein Rückgang, sondern nur eine Änderung der soziologischen Struktur der Konsumenten zu verzeichnen. Die Erkenntnisse der vergangenen Jahre legen die Schlussfolgerung nahe, dass in der Prävention der KHK der medikamentösen Therapie eine besondere Bedeutung zukommt, da nur für diese Therapieform positive Ergebnisse mehrerer, in ihren Aussagen weitgehend übereinstimmender, großer kontrollierter randomisierter Studien mit aussagekräftigen Endpunkten – wie Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität – vorliegen. Für Aspirin und Statine ist der Nutzen nicht nur in der Sekundär-, sondern auch in der Primärprävention belegt.

Wegen der ggf. lebenslangen Behandlung von „Gesunden“ sind in der medikamentösen Primärprävention der KHK sowohl an die therapeutische Sicherheit als auch an die Kosteneffizienz besonders hohe Anforderungen zu stellen. Im Fall des Aspirins ergibt sich bei Abwägen der Vor- und Nachteile wegen der Häufigkeit insbesondere gastrointestinaler Nebenwirkungen eine Indikation nur bei erhöhtem Erkrankungsrisiko (s. Kübler u. Darius in diesem Heft). Wegen des geringen Preises von Aspirin mit jährlichen Kosten von rund € 15.–/Person fallen die finanziellen Belastungen kaum ins Gewicht.

Im Vergleich zu Aspirin weisen die Statine weniger Nebenwirkungen auf [20]. Probleme bereitet der relativ hohe Preis mit jährlichen Kosten von derzeit etwa € 740,-/Person (Studienmedikation: Pravastatin 40 mg [20]) v.a. bei der hohen Zahl der potenziell zu Behandelnden. Bereits bei der Konzeption der WOSCOPS-Studie [30], der ersten erfolgreichen Primärpräventionsstudie, wurde innerhalb der Studienleitung kontrovers diskutiert, ob es ethisch vertretbar sei, eine wissenschaftliche Untersuchung durchzuführen, die im Fall eines positiven Ergebnisses in der Praxis wegen der hohen finanziellen Belastung nicht entsprechend umgesetzt werden könne. Die Beendigung des Patentschutzes – zunächst für Simvastatin – ermöglicht zwar eine Preisreduktion im Vergleich zu Pravastatin in gleicher Dosierung um fast 50%, die finanziellen Probleme sind jedoch damit noch nicht gelöst.

Bereits 1994 wiesen Smith u. Pekkanen [33] darauf hin, dass nach den Einschlusskriterien der WOSCOPS-Studie [30] in Finnland Kosten für die Primärprävention der koronaren Herzerkrankung von 600 Mio. \$/Jahr entstehen würden. Diese Summe entsprach damals 0,7% des finnischen Bruttosozialprodukts oder 7,5% der insgesamt dem finnischen Gesundheitswesen zur Verfügung stehenden Mittel. Diese hohe finanzielle Belastung ist verständlich, müssten doch nach den Einschlusskriterien der WOSCOPS-Studie [30] in Großbritannien fast 20% der erwachsenen Bevölkerung behandelt werden [22]. Nach den Ergebnissen der AFCAPS/TexCAPS-Studie [5] sind Statine in der Primärprävention auch bei noch geringerem Risiko wirksam. Nach diesen Kriterien würde sich die Zahl der zu Behandelnden in Schottland auf fast 60% erhöhen (Shepard, persönliche Mitteilung). Bezogen auf die Bundesrepublik Deutschland würde dies bei den derzeitigen Preisen für die Studienmedikation Mehrkosten >40 Mrd. €/Jahr verursachen; d.h. >20% der Gesamtausgaben des deutschen Gesundheitswesens müssten allein für diese präventive Maßnahme aufgewendet werden. Selbst bei einem Preisnachlass um etwa 50% infolge Beendigung des Patentschutzes überfordern die anfallenden Kosten die Möglichkeiten aller nationalen Gesundheitssysteme. Dabei ist noch nicht bewertet, dass neuere Studien Indikationserweiterungen nahe legen: Nach der PROSPER-Studie [31] sind die Statine auch im fortgeschrittenen Alter von 70–82 Jahren nicht nur in der Sekundärprävention, sondern auch in der Primärprävention beim Vorliegen von Risikofaktoren wirksam. Nach der ASCOT-LLA-Studie [28] profitieren auch Hypertoniker von der Gabe eines Statins, selbst wenn noch keine Gefäßveränderungen nachweisbar sind und der Cholesterinwert innerhalb oder sogar unterhalb des Normbereiches liegt. Auch bei nichterhöhtem LDL-Choles-

terin sind die Statine wirksam [26], wenn der unabhängige Risikofaktor CRP erhöht ist [25]. Bei Berücksichtigung dieses Kriteriums müssten zusätzlich 20–25 Mio. Amerikaner, die bisher nicht die Richtlinien einer präventiven Statintherapie erfüllten, zusätzlich behandelt werden [24].

Es besteht also das grundsätzliche Problem, dass Statine zwar in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit bei hoher Therapiesicherheit wirksam sind, eine studiengerechte Umsetzung der Ergebnisse jedoch für alle Gesundheitssysteme unbezahlbar ist und bleibt. Die Primärprävention der KHK mit Statinen belegt exemplarisch, dass evidenzbasierte Medizin heute aus finanziellen Gründen nicht mehr uneingeschränkt umsetzbar ist [14]. Wie für zahlreiche andere Bereiche gilt auch für die Primärprävention der KHK das Prinzip, dass mit zunehmender Sicherheit, d.h. abnehmendem Risiko, die Kosten exponentiell ansteigen [36]. Für die Praxis gilt es deshalb, einen Kompromiss zu finden – z. B. in Form eines im Rahmen dieser Arbeit vorgeschlagenen Stufenplans.

Kosteneffizienzberechnungen und Behandlungskriterien

Bei der Indikation zur Gabe von Statinen in der Primärprävention sind Wirksamkeit und finanzielle Möglichkeiten gleichermaßen zu berücksichtigen. Die Basis für derartige Entscheidungen liefern Kosteneffizienzberechnungen (bezüglich der Grundlagen s. Wendland et al. [37] und Gerber u. Lauterbach, in diesem Heft).

Maßnahmen, die 40 000 \$/YLS (YLS: „year life saved“) gewonnenem Lebensjahr nicht übersteigen, gelten in der Regel als kosteneffizient. Entscheidend für das Ergebnis sind einerseits die Kosten, andererseits die Rate kardialer Ereignisse und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. Bei geringer therapeutischer Wirksamkeit können auch scheinbar „kostengünstige“ Behandlungsstrategien, die allgemein empfohlen werden, gesundheitsökonomisch problematisch werden. So erreichen z. B. intensive Maßnahmen der Lebensstiländerung bei Personen mit nicht erhöhtem Risiko mit 223 000 \$/YLS keine Kosteneffizienz [13]. Auch diätetische Maßnahmen sind nur bei Gruppen mit erhöhtem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) kosteneffizient [23]. Bei geringem therapeutischem Nutzen können nämlich auch kleinere Kostenkomponenten – wie Konsultationen, Laboruntersuchungen, Patientenzeit, Reisekosten und ggf. Gruppentreffen – ökonomisch relevant sein.

Die ersten Kosteneffizienzberechnungen für die Primärprävention mit Statinen wurden zu Beginn der 1990er Jahre durchgeführt; sie ergaben Werte zwi-

schen 40 000 und 333 000 \$/YLS [8]. In einer Metaanalyse wurden Kosten von 54 000 – 1 400 000 \$/YLS ermittelt [23]. Nach diesen Resultaten ist eine medikamentöse Primärprävention der KHK nur bei Personen mit höherem Risiko kosteneffizient. Entsprechend wurden für die WOSCOPS-Studie [30] Werte von 191 666–283 333 \$/YLS [21], bei Berücksichtigung einer Gruppe höheren Risikos von 32 600 \$/YLS ermittelt [15] (zumindest ein Teil dieser Patienten sollte der Sekundärprävention zugeordnet werden).

Neuere Berechnungen der Kosteneffizienz haben zum Ziel, Gruppen für die Primärprävention zu identifizieren, die Kosteneffizienz erreichen und deren Behandlung den finanziellen Spielraum des jeweiligen Gesundheitssystems nicht überfordert [3, 12, 29, 35]. In der Regel werden also die nationalen ökonomischen Möglichkeiten mit berücksichtigt [31].

Diese Kalkulationen beruhen meist auf Studienergebnissen kombiniert mit Modellberechnungen, die aus epidemiologischen Daten abgeleitet werden. Dabei wird die günstige Wirkung der Statine auf die Senkung des LDL-Cholesterins bezogen. Es wird also dem therapeutischen Effekt ein bestimmter Wirkungsmechanismus zugrunde gelegt. Grundsätzlich handelt es sich hierbei um eine Hypothese. Im Fall der Statine bleiben zusätzliche Effekte – wie die antiinflammatorischen Eigenschaften – unberücksichtigt. Zudem ist die Beziehung zwischen den Cholesterinwerten und der Wirkung der Statine höchst fraglich: In der Heart-protection-Studie, die mit >20 000 Patienten die höchste Power aufweist, sind die günstigen Wirkungen nicht von den Lipidwerten abhängig und selbst bei einem LDL-Cholesterin <3,0 mmol/l (116 mg/dl) bzw. einem Gesamtcholesterin <5,0 mmol/l (193 mg/dl) voll erhalten [18]. Die Hälfte aller vaskulären Ereignisse betreffen zudem Patienten mit normalen oder sogar erniedrigten LDL-Cholesterin-Werten [27].

Da eine alleinige Orientierung am LDL-Cholesterin bzw. am LDL/HDL-Quotienten das individuelle Risiko nur ungenau wiedergibt, orientieren sich Kosteneffizienzberechnungen und daraus abgeleitete Leitlinien neuerdings am präsumptiven Risiko, innerhalb einer gewissen Zeitspanne an der KHK zu erkranken. Die Bestimmung des Risikos erfolgt entweder anhand des in den USA entwickelten Framingham-Scores (<http://www.nhlbi.nih.gov/chd>) oder in Mitteleuropa anhand des von der Arbeitsgruppe Assmann in Münster erstellten Procarn-Scores (<http://www.CHD-taskforce.de>). Obwohl beide Scores mit 5000 Personen die gleiche Power aufweisen und als Endpunkt jeweils Mortalität und Morbidität gewertet werden, stimmen die Bewertungen nicht vollständig überein, wie die Österreichische Saphir-Studie gezeigt hat [32]. Der PROCAM-Score, der aller-

dings nur Männer berücksichtigt, weist im Vergleich zum Framingham-Score eine höhere Sensitivität und Spezifität auf [1]. Von der European Society of Cardiology wurde ein neues Bewertungssystem, der SCORE-Score, eingeführt [4], dessen vergleichende Bewertung noch aussteht.

Frauen weisen eine ungünstigere Kosteneffizienz als Männer auf, dies bleibt in der Regel unberücksichtigt. Die auf das koronare Risiko bezogenen Berechnungen zeigen mit steigendem Alter eine günstigere Kosteneffizienz. Da Alter einen wesentlichen Risikofaktor der KHK darstellt, nehmen mit steigendem Alter die Zahl der Ereignisse und somit auch die Kosteneffizienz zu. Da präventive Maßnahmen jedoch nicht erst in höherem Alter eingeleitet werden sollen, empfiehlt es sich, das „KHK-Risiko“ nicht für das jeweilige Lebensalter, sondern für ein normiertes Alter – in der Regel 60 Jahre – zu ermitteln; dies wäre auch bei Kosteneffizienzberechnungen zu berücksichtigen.

Kosteneffizienzberechnungen, die nicht nur die direkten, medizinischen, sondern auch die indirekten Kosten – wie Arbeitsausfall, Renten, Unterbringung im Pflegeheim – beinhalten, lassen wegen unterschiedlicher Sozialsysteme nur Aussagen für das betreffende Land zu. Entscheidend sind auch die zugrunde gelegten Randbedingungen: Verlängert sich z. B. mit höherer Lebenserwartung die berufliche Tätigkeit mit Einzahlungen in die Sozialkassen oder die Zeitspanne als Rentempfänger, Pflegeheimbewohner oder Sozialhilfeempfänger?

Schlussfolgerungen für die Praxis und die Erstellung von Leitlinien

Empfehlungen für das Vorgehen in der täglichen Patientenbetreuung sollten sowohl praktikabel als auch mit den dem Gesundheitssystem zur Verfügung stehenden Mitteln vereinbar sein. In Schottland [29] wird aus finanziellen Gründen als praktische Grenze für die primärpräventive Intervention mit Statinen eine koronare Ereigniswahrscheinlichkeit von 3%/Jahr zugrunde gelegt, obwohl eine Grenze von 1,5% wünschenswert wäre. Dieser Kompromiss ist das gemeinsame Beratungsergebnis von Gesundheitspolitikern, Kardiologen und Epidemiologen. Die amerikanischen und europäischen Leitlinien befürworten eine Intervention bei einem Risiko der KHK von 2%/Jahr. Im Vergleich zu den britischen „praktischen“ Empfehlungen bedingt dies eine Verdoppelung der zu behandelnden Personen [22] mit entsprechender Kostensteigerung.

Die Projektgruppe Prävention der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie hat sich zwischen den Ex-

tremen einer Intervention bei einem jährlichen Risiko von 0,6% – entsprechend der AFCAPS/TexCAPS-Studie – und 3% – entsprechend den britischen „praktischen“ Empfehlungen – dem Vorschlag der amerikanischen und europäischen Leitlinien angeschlossen; es wird eine Interventionsgrenze bei einem jährlichen KHK-Risiko von $\geq 2\%$ empfohlen. Diese Grenze könnte bei Preisreduzierung der Statine infolge Erlöschens des Patentschutzes nach unten verschoben werden, d.h. auch Personen mit geringem Risiko könnten behandelt werden.

Aber bereits eine KHK-Risiko-Schwelle $\geq 2\%$ stellt eine erhebliche finanzielle Belastung dar: Nach dem 1993 verabschiedeten Adult Treatment Panel II sind 7,5%, nach dem neuen, 2001 erlassenen Adult Treatment Panel III, das auf der Risikoschwelle von 2%/Jahr basiert, jedoch 18% der US-Bevölkerung behandlungsbedürftig; für die Kosten bedeutet dies eine 240%ige Steigerung [6]. Daten, inwieweit diese weitergehenden Empfehlungen in den USA auch durch Eigenbeteiligung der Patienten umgesetzt werden, liegen nicht vor.

CRP stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar, nach den Ergebnissen von AFCAPS/TexCAPS steigt das relative Risiko mit zunehmendem CRP-Wert exponentiell an [25]. Lovastatin führt zu einer Risikoreduktion um 14,8%/Jahr. Der therapeutische Effekt der Statine ist auch bei Personen mit einem LDL unter dem Median aber einem CRP über dem Median, erhalten. Sollte sich diese „niedrige LDL-/hohe CRP-Hypothese“ [26] in dem derzeit laufenden JUPITER-Trial [27] bestätigen, müssten zusätzlich 20–25 Mio. Amerikaner, die bisher nicht die Richtlinien einer präventiven Statintherapie erfüllen, medikamentös behandelt werden [24].

Die Effizienz einer Behandlung kann auch anhand der Zahl der zu Behandelnden zur Vermeidung eines Ereignisses („number needed to treat“: NNT) bewertet werden. Sie errechnet sich aus dem Reziprokwert der absoluten Risikodifferenz (aRD) ($NNT = 1/aRD$). Dieser Parameter reflektiert anschaulich die Wirksamkeit einer Maßnahme. Der ethische Konflikt der Beziehung zwischen gerettetem Leben und aufgewendeten Kosten wird vermieden; die finanzielle Belastung – insbesondere teurerer Maßnahmen – bleibt allerdings unberücksichtigt. Die Projektgruppe Prävention der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie befürwortet eine $NNT \leq 160-170$ für die Einleitung einer Statintherapie in der Primärprävention der KHK mit Statinen [7]. Bei einer relativen Risikoreduktion von 30% würde dies etwa einem jährlichen Erkrankungsrisiko von 2% entsprechen.

■ Ein finanzierbarer Stufenplan für die Primärprävention?

In Deutschland besteht im ambulanten Bereich ein Arzneimittelbudget, dessen Überschreitung Regressforderungen an die Ärzte zur Folge hat. Gegebenenfalls erforderliche Einsparungen können vom behandelnden Arzt in der Präventivmedizin, insbesondere in der Primärprävention bei der Behandlung (noch) Gesunder, eher als in der Akutmedizin mit der immanenten Gefahr des Vorwurfes der Fehlbehandlung realisiert werden.

Um den knappen Ressourcen des Gesundheitswesens Rechnung zu tragen, erscheint es in der Primärprävention bei der hohen Zahl der zu behandelnden Personen angebracht, die einzelnen Maßnahmen entsprechend den finanziellen Belastungen in Form eines Stufenplans einzusetzen. Als erste Schritte wären eine Nikotinkarenz und eine Hypertonieeinstellung im therapeutischen Bereich zu fordern. Nach dem PROCAM-Algorithmus wäre nach Erfüllung dieser Voraussetzungen bei Personen ohne Diabetes mellitus und ohne familiäre Belastung nur noch bei folgenden Konstellationen die Indikation zur Statintherapie gegeben, um die 2%-Risikoschwelle/Jahr einzuhalten (Abb. 1):

1. LDL-Cholesterin ≥ 190 mg/dl bei HDL-Cholesterin ≥ 40 mg/dl bzw. Triglyzeridwerten ≥ 175 mg/dl.
2. LDL-Cholesterin ≥ 175 mg/dl bei HDL-Cholesterin ≥ 30 mg/dl bzw. Triglyzeridwerten ≥ 200 mg/dl.

Bei einem derartigen Vorgehen wären die betroffenen Personen zu eigener Anstrengung – Aufgeben des Rauchens – verpflichtet, bevor ein Anspruch auf teurere, von der Solidargemeinschaft zu bezahlende Medikamente besteht.

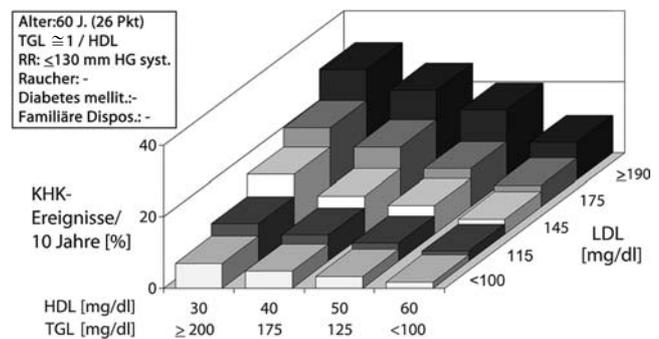


Abb. 1 KHK-Ereignisse in 10 Jahren [%] berechnet nach dem Procam-Algorithmus [6] in Abhängigkeit von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin bzw. Triglyzeridwerten (TGL $\cong 1$ /HDL) vereinfachend Zugrundelegung einer inversen Beziehung von HDL-Cholesterin und Triglyzeridwerten, Werteberechnung für 60-jährigen Mann (26 Punkte) ohne Diabetes mellitus oder familiäre Belastung, nicht (mehr) rauchend und mit Blutdruckwerten im therapeutischen Bereich (≤ 130 mmHg systolisch), berechnet nach Assmann et al. [1]

Die Berechtigung eines derartigen Stufenplans ergibt sich aus Kosten-Effizienzberechnungen: Bei einer Person mit 2%igem jährlichem KHK-Risiko betragen die Kosten zur Vermeidung eines Ereignisses für Aspirin \$8750, für eine initiale antihypertensive Therapie (mit Bendrofluazide und Atenolol) \$31250, für eine intensive antihypertensive Therapie (zusätzlich Enalapril) \$45750, für Clopidogrel \$150000 und für Simvastatin \$153500 [16]. Die Unterschiede werden noch eindrücklicher, wenn man die zusätzlichen Kosten bei Einhaltung eines Stufenplans – wie oben vorgeschlagen – berechnet: Zur Vermeidung eines KHK-Ereignisses ergeben sich folgende Kosten:

1. Schritt: Aspirin \$8750;
2. Schritt: initiale antihypertensive Therapie \$30000;
3. Schritt: zusätzlich Enalapril \$84750;
4. Schritt: Simvastatin \$306000;
5. Schritt: Clopidogrel \$1318000 [16].

(Die Werte wurden zur Vereinheitlichung auf US \$ umgerechnet).

Nach dem oben skizzierten Stufenplan müsste auch in der Bundesrepublik eine Primärprävention der KHK bei einem jährlichen KHK-Risiko $\geq 2\%$ bezahlbar sein, ohne das gedeckelte Medikamentenbudget im niedergelassenen Bereich ungebührlich zu belasten.

■ Sonderformen: Diabetes mellitus II

Die Myokardinfarktinzidenz beim Diabetiker ohne Zeichen atherosklerotischer Gefäßveränderungen entspricht der des Nichtdiabetikers mit KHK [11]. Es gilt deshalb die Regel, dass beim Diabetiker in der Primärprävention die gleichen Maßnahmen wie beim Nichtdiabetiker in der Sekundärprävention eingeleitet werden sollen. Nach neueren Befunden betrifft das erhöhte Risiko vornehmlich Diabetiker mit Albuminurie. Primärpräventive Maßnahmen sollten deshalb insbesondere bei dieser Gruppe entsprechend dem Vorgehen in der Sekundärprävention beim Nichtdiabetiker eingeleitet werden (neuere Literatur bei Mogenssen et al. [17]); die Kosteneffizienz würde durch diese Eingrenzung der Indikation günstiger.

Eine intensive Blutzuckereinstellung mit HbA_{1c}-Werten $< 7\%$ und Nüchternblutzuckerwerten von 80–120 mg/dl verursacht zwar Mehrkosten, die nur partiell durch Einsparungen bei den Ausgaben zur Behandlung von Komplikationen ausgeglichen werden. Mit 1750 € pro ereignisfreiem, gewonnenem Jahr ist jedoch Kosteneffizienz gegeben [10]. Entsprechendes gilt für eine intensive Blutdruckeinstellung auf Werte $< 130/85$ mmHg, bei Proteinurie $< 125/75$ mmHg. Die erhöhten Kosten für die antihypertensive Therapie werden nur partiell durch Einsparungen bei den Ausgaben zur Behandlung von Komplikationen ausgeglichen, bei Nettoausgaben von

3150 € pro ereignisfreiem, gewonnenem Jahr wird jedoch wiederum Kosteneffizienz erreicht [34].

Auch eine Statinbehandlung beim Diabetiker sollte wegen Kosteneffizienz durchgeführt werden. Die – allerdings auf der 4S-Studie, einer Sekundärpräventionsstudie, basierenden – Berechnungen ergaben für alle Altersgruppen, für alle geprüften LDL-Cholesterin-Werte ≥ 149 mg/dl, bei Männern mit Werten ≤ 15000 \$/YLS und bei Frauen mit Werten ≤ 30000 \$/YLS Kosteneffizienz [9].

Eine Behandlung von Diabetikern in der Primärprävention nach den Regeln für Nichtdiabetiker in der Sekundärprävention verursacht zusätzliche Kosten. Legt man für die antidiabetische und antihypertensive Therapie, für weitere Medikamente, für Laboruntersuchungen und ärztliche Betreuung die in der UKPDS-Studie [34] ermittelten Kosten, sowie für Medikamente wie Aspirin und Statine Preise nach der roten Liste zugrunde, ergeben sich Kosten von rund 9500 €/Patient und Jahr. Nach der Prävalenz des Diabetes mellitus bei Männern und Frauen in den alten und neuen Bundesländern [19] ist in Deutschland mit etwa 4,3 Mio. Diabetiker zu rechnen. Es resultieren somit Gesamtkosten von $< 4,5$ Mrd./Jahr.

Fazit

Ob präventive Maßnahmen in der Kardiologie zu einer Kosteneinsparung der sozialen Sicherungssysteme führen, wird zwar postuliert, ist aber unbewiesen und äußerst fraglich. Sowohl für die Sekundärprävention [2] als auch v.a. für die Primärprävention [15] wurden höhere Nettokosten für die Interventionsgruppe errechnet. Diese Ergebnisse erscheinen plausibel: Präventive Maßnahmen haben zunächst ihren eigenen Preis. Nach klinischer Erfahrung steigt zudem mit höherer Lebenserwartung auch die Zeitspanne terminaler Erkrankungen, die eine besonders intensive medizinische Betreuung erfordern, sodass eine Zunahme der direkten medizinischen Kosten zu erwarten ist. Der Altersgipfel für das Auftreten eines Myokardinfarkts liegt in Deutschland nach den Ergebnissen des MITRA-Registers bei 70–75 Jahren. Eine durch präventive Maßnahmen erzielte Lebensverlängerung betrifft also fast immer den Abschnitt nach Beendigung des Arbeitsprozesses mit der Konsequenz einer Erhöhung auch der indirekten Kosten für Renten, Pensionen, ggf. Sozialhilfe und Unterbringung in Pflegeheimen. Prävention ist keine geeignete Maßnahme zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen; Verlängerung der Lebenserwartung in gutem geistigen und körperlichen Zustand stellt aber eine humanitäre Aufgabe dar und entspricht dem fundamentalen ärztlichen Auftrag.

Literatur

1. Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year-follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 105:310–305
2. Briggs A, Armitage J, Gray A et al (2003) Economic evaluation of the Heart Protection Study. *Circulation (Suppl IV)*108:IV-776
3. Caro J, Huybrechts KF, Klittich WS et al (2003) Allocating funds for cardiovascular disease prevention in light of the NCEP ATP III guidelines. *Am J Manag Care* 9:477–489
4. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 24:1601–1610
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/Tex-CAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. J Am Med Assoc* 279:1615–1622
6. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ (2002) New national cholesterol education program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy: projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. *Circulation* 105:152–156
7. Gohlke H (2004) Das Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen: Ab wann ist eine medikamentöse Prophylaxe sinnvoll? *Z Kardiol Suppl* 2:II/26–II/32
8. Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW (1991) Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 265:1145–1151
9. Gover SA, Coupal, L, Zowall H, Dorais M (2000) Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes: who should be treated? *Circulation* 102:722–727
10. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P et al (2000) Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 320:1373–1378
11. Haffner SM, Lehto S, Rönneima T, Pyörälä K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229–234
12. Johannesson M (2001) At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *Eur Heart J* 22:919–925
13. Jönsson B (2001) Economics of drug treatment: for which patients is it cost effective to lower cholesterol? *Lancet* 358:1251–1256
14. Kübler W, Kreuzer J (1999) Primäre und sekundäre Prävention der koronaren Herzerkrankung: Was können wir uns leisten? *Z Kardiol* 88:85–89
15. Mark DB, Hlatky MA (2002) Medical economics and the assessment of value in cardiovascular medicine: Part II. *Circulation* 106:626–630
16. Marshall T (2003) Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 327:1264–1275
17. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al (2003) Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in albuminuria regression: PREMIER. Hypertension* 41: 1063–1071
18. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7–22
19. (2000) Mitteilung (ohne Autor) im Deutschen Ärzteblatt 97: C594
20. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM et al (2002) Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials. *Prospective pravastatin pooling (PPP) project. Circulation* 105:2341–2346
21. Pharoah PDP, Hollingworth W (1996) Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. *BMJ* 312:1443
22. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE et al (1999) Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 82:325–332
23. Prosser LA, Stinnet AA, Goldman PA et al (2000) Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 132:769–779
24. Ridker PM (2001) Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. *Eur Heart J* 22:2135–2137
25. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557–1565
26. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al (2001) Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344:1959–1965
27. Ridker PM, on behalf of the JUPITER study group (2003) Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Circulation* 108:2292–2297
28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multi centre randomised controlled trial. *Lancet* 361:1149–1158
29. Sheperd J (2001) Economics of lipid lowering in primary prevention: lessons from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol* 87 (5A):19B
30. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I et al (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333:1301–1307
31. Sheperd J for the PROSPER Study Group (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360:1623–1630
32. Silber S (2003) Identifizierung koronarer Risikopatienten. *Herz* 28:643–644
33. Smith GD, Pekkanen J (1994) Scandinavian simvastatin study (4 S). *Lancet* 344:1765–1766

34. UKPDS Group (1998) Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317:720-726
35. Van Hout BA, Simoons ML (2001) Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *Eur Heart J* 22(9):751-761
36. Warburton RN (2003) What do we gain from the sixth coronary heart disease drug? *BMJ* 327:1237-1238
37. Wendland G, Klever-Deichert G, Lauterbach K (2002) Kosten-Effektivität der KHK-Prävention. *Z Kardiol* 91 (Suppl 2) II/49-II60

K. W. Lauterbach
A. Gerber
G. Klever-Deichert
B. Stollenwerk

Kosteneffektivität der Prävention der koronaren Herzkrankheit in Deutschland

Cost-effectiveness of prevention of coronary disease in Germany

■ **Summary** It is generally accepted that the incidence of coronary heart disease can effectively be reduced by strengthening prevention. At the same time, it is still unclear how large the effects of life-style oriented preventive measurements such as diet and exercising are in everyday life. Furthermore, there is an ongoing debate on what measurements are effective. Thus, against the background of dwindling fi-

ancial resources in health care the input of health economic evaluation is explicated. General issues of health economic evaluation are presented. After that, an overview on the current findings of cost-effectiveness in primary prevention of coronary heart disease is given. Risk factors are separately discussed. It is demonstrated that preventive measurements dealing especially with hypertension and hypercholesterolemia can be cost-effective.

■ **Key words** Coronary heart disease – cost-effectiveness – prevention – risk factor

■ **Zusammenfassung** Die Auffassung, dass durch eine Stärkung der Prävention die Inzidenz koronarer Herzkrankheit gesenkt werden kann, ist weit verbreitet. Gleichzeitig besteht insbesondere in der lebensstilbezogenen Prävention Unsicherheit über das Ausmaß der unter Alltagsbedin-

gungen zu erzielenden Senkung der Krankheitslast sowie über die Maßnahmen im Einzelnen. Angesichts der eingeschränkten Finanzierungsspielräume im Gesundheitswesen wird die Bedeutung gesundheitsökonomischer Analysen dargestellt, aber auch auf die Konsequenzen aus den z.T. niedrigen Evidenzklassen hingewiesen. Wesentliche Aspekte gesundheitsökonomischer Evaluationen werden vorangestellt. Im Anschluss daran folgt ein Überblick über den aktuellen Stand der ökonomischen Evaluation. Dabei werden die verschiedenen Risikofaktoren als Anknüpfungspunkte jeweils separat betrachtet. Insbesondere für die Hypercholesterinämie und den Hypertonus lässt sich die Prävention als kosteneffektiv darstellen.

■ **Schlüsselwörter** Koronare Herzkrankheit – Kosteneffektivität – Prävention – Risikofaktor

K. W. Lauterbach · A. Gerber (✉)
G. Klever-Deichert, B. Stollenwerk
IGKE (Institut für Gesundheitsökonomie
und Klinische Epidemiologie)
Gleueler Straße 176–178
50935 Köln, Germany
Tel. +49-221/4679138
Fax +49-221/4302304
E-Mail: gerber@IGKE.de

Einleitung

Als Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit (KHK) sind neben Hypercholesterinämie und Hypertonus Rauchen, Ernährungsmuster, körperliche Aktivität und Diabetes mellitus anerkannt [7, 9]. Im Folgenden geben wir einen Überblick über den Stand der Kosteneffektivitätsanalysen.

Methode

Gegenstand einer Kosteneffektivitätsanalyse ist die Untersuchung medizinischer Maßnahmen auf ihr inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis. Es geht dabei um die Beantwortung der Frage: Wie viel mehr kostet zusätzlicher Nutzen. Zur Berechnung ist in Kosteneffektivitätsanalysen eine spezielle Perspektive

einzunehmen (Gesellschaft, Sozialversicherung, Krankenversicherung), welche dann die berücksichtigten Kostenkomponenten determiniert. Vergleichbarkeit über die Zeit wird durch eine Abzinsung sowohl der Kosten als auch des Nutzens erreicht. Schwellenwerte für eine akzeptierbare Kosten-Nutzen-Effektivität werden für gewonnene Lebensjahre mit 40 000 €, für QALY („quality adjusted life years“ qualitätsadjustierte Lebensjahre, also Produkt aus Lebensjahren und Lebensqualität) mit 50 000 € angegeben. Wie bei nahezu jedem Schwellenwert liegt allerdings auch dieser Festlegung eine gewisse Willkürlichkeit zugrunde. Verfahren zur Übereinkunft sind die Mittelwertbildung ausgewählter Verfahren, die Orientierung an einer abgefragten Zahlungsbereitschaft oder die Orientierung an einer allgemein akzeptierten Maßnahme, z. B. Hämodialyse.

Zunächst wurde in MEDLINE eine Literaturrecherche nach Studien zu den fünf genannten Risikofaktoren und geeigneten Präventionsmaßnahmen durchgeführt. Hierdurch sollte gewährleistet werden, dass alle potenziellen Maßnahmen berücksichtigt werden, auch wenn hierfür keine Kosteneffektivitätsanalysen vorliegen. Erst in einem zweiten Schritt schloss sich eine Literatursuche zu Kosteneffektivitätsanalysen der Maßnahmen an. Für die Bereiche Hypercholesterinämie und Hypertonus rekurrierten wir auf Arbeiten, die sich Literatur der Evidenzklasse I bedienen und damit Empfehlungen des Grades IA entsprechen (DGK 2004) [21]. Bei nichtpharmakologischen Interventionen hingegen ist die Korrelation von Verhalten und dessen Folgen weniger stark belegt (Evidenzklassen IIa, IIb, III). Anhaltspunkte der Wirksamkeit einer Intervention, wie Ernährungsumstellung, zeigen z. B. den Bedarf an Studien von höherem Evidenzgrad an, die im Bereich der nichtpharmakologischen Interventionen zur besseren Absicherung von Kosteneffektivitätsanalysen erforderlich wären. Somit können Empfehlungen der Klassen IB und IIa-B für diese Maßnahmen belegt werden.

Als Vorbehalt sei vorangestellt, dass isoliert auf die Kosteneffektivität einzelner Risikofaktoren fokussierende Darstellungen unter der Einschränkung der unzureichenden Abbildung der Realität stehen können. Die Faktoren haben z. T. einen synergistischen Effekt in Bezug auf das Risiko der KHK, z. B. Bewegungsmangel und Fehlernährung, und wirken sich z. T. auch auf andere Krankheiten aus, z. B. den Schlaganfall.

Ergebnisse

■ Ernährung und Übergewicht

Bisher gibt es keine Kosteneffektivitätsanalysen zum isolierten Effekt der Ernährung bzw. präventiver Maßnahmen hin zu kardioprotektiver Ernährung. Dies wird durch die Hinwendung der Studien zur Gesamtbetrachtung von Ernährungsmustern erschwert [12], da damit ein isolierter Effekt einzelner Maßnahmen wie Fettreduktion oder Vitaminsupplementierung [20] nicht mehr zielführend quantifizierbar ist.

■ Rauchen

„Untersuchungen über die Höhe der über die gesamte Lebensdauer anfallenden Gesundheitskosten von Rauchern und Nichtrauchern in Hocheinkommensländern sind zu widersprüchlichen Ergebnissen gekommen“ [25], vgl. auch [14a]. Noch schwieriger stellt sich die Situation dar, die Kosteneffektivität primärpräventiver Maßnahmen gegen das Rauchen isoliert in Bezug auf das Risiko der KHK zu berechnen. Seit dem Aufsatz von Brown u. Garber [4] hat sich diese Situation nicht grundlegend verändert.

Zur Berechnung kann ein prävalenz- oder ein inzidenzbasierter Ansatz gewählt werden. Ersterer geht von den jährlich anfallenden Kosten für alle prävalenten Fälle aus und bezieht sich auf die epidemiologischen Größen des bevölkerungsbezogenen attributablen Risikos bzw. auf das SAF („smoking attributable fraction“), wobei unberücksichtigt bleibt, ob jemand geraucht hat und jetzt als Nichtraucher dennoch ein erhöhtes Risiko für bestimmte Krankheiten aufweist. Letzterer resultiert aus der Modellierung des Verhaltens einer Kohorte über die Zeit [15].

Kontrovers wird auch diskutiert, ob die Senkung der Zahl der Rauchenden nicht auch eine Zunahme an Herzinfarktpatienten bedeuten kann, da eine größere Gruppe bis in ein höheres Alter überlebt, bei dem dann die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarkts entsprechend ansteigt.

■ Bewegung/Sport

Der Frage, ob Sport eine kosteneffektive Präventionsmaßnahme ist, stellten sich als erste Hatziandreu et al. [11]. Es wurden 2 hypothetische Kohorten 35-jähriger Männer verglichen und Kosten für Bekleidung, Verletzungen und benötigte Zeit einbezogen. Nicht in das Modell flossen Kosten von Präventionsinitiativen (z. B. Aufklärung) ein. Durch Sport kommt es

nach diesen Berechnungen zu keinen finanziellen Nettoeinsparungen. Die Kosten bezifferten sich auf \$ 11 313 pro gewonnenem QALY, das ist weniger als für andere Interventionsmaßnahmen gegen die KHK.

Das Ausmaß des erzielbaren Nutzens für England und Wales wurde in 2 Studien geschätzt. Nach Schätzungen von Whitehead [23] könnte die Inzidenz der KHK um $\frac{1}{3}$ sinken, wenn die gesamte Population auf einem gewissen Niveau Sport treiben würde. Zusätzlich käme es zu einer Vielzahl weiterer positiver Effekte wie z. B. weniger Schlaganfälle u. a. Naidoo et al. [16] schätzten, dass die KHK-Sterblichkeit innerhalb von 25 Jahren bis zu 0,15% zurückgehen kann, was im Ergebnis einem 2%igen Rückgang der Prävalenz des Rauchens entspräche [16].

■ Hypercholesterinämie

Personen mit einem Gesamtcholesterinwert von mindestens 250 mg/dl werden nur zu weniger als 10% medikamentös behandelt [19]. Hintergrund ist der bestehende Konsens, dass die Therapie mit Lipidsenkern in der Primärprävention nur für einen Teil der Personen kosteneffektiv ist. Bedeutendes Ergebnis der epidemiologischen Studien war, dass das individuelle KHK-Risiko einer Person sehr selten durch einen einzelnen Risikofaktor bestimmt wird. Umso dringender erscheint die Bestimmung der Kosteneffektivität für unterschiedliche KHK-Globalrisiken geboten, um die Zielgruppe für die Behandlung mit Lipidsenkern einzugrenzen. Diese Lücke schließt eine Kosteneffektivitätsanalyse, die erstmals für Deutschland die Kosteneffektivität der Statintherapie in der Primärprävention für unterschiedliche Ausgangsrisiken untersuchte [22]. Neben der Berücksichtigung des gesamten KHK-Risikos wurden dabei auch die Gesundheitskosten in gewonnenen Lebensjahren berücksichtigt. Das Modell ist so konstruiert, dass eine KHK nicht grundsätzlich vermieden, son-

dern durchaus auch nur herausgezögert werden kann. Es wurde die Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bzw. der Sozialversicherung (SV) eingenommen. Unter Verwendung der Framingham-Formel und der Risikodaten des Bundesgesundheitsurvey 1998 wurde das 5-Jahres-Risiko ermittelt. Danach ist eine Statintherapie auch bei einem moderaten 5-Jahres-Risiko von 7,5% aus Sicht der GKV kosteneffektiv. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Kosteneffektivität in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Ausgangsrisiko und der gewählten Perspektive.

Aus GKV-Perspektive liegt die ungünstigste Kosteneffektivität bei einem 5-Jahres-Risiko von 7,5% bei 26 000 € für bei Behandlungsbeginn 70-jährige Frauen. Aus SV-Perspektive erhöhen die Ausgaben für Renten den Kosteneffektivitätsquotienten maßgeblich, wobei dieser aber weiterhin unter der Schranke von 40 000 € pro gewonnenem Lebensjahr bleibt und damit zu den „verhältnismäßig“ kosteneffektiven Maßnahmen zählt [8]. Aufgrund ihrer höheren Rentenansprüche ist die Kosteneffektivität für Männer aus Perspektive der Sozialversicherung meist schlechter.

■ Hypertonie

Gegenüber den Cholesterinwerten spielt der Bluthochdruck in der Prädiktion der KHK eine zwar geringere Rolle, als Risikofaktor für die KHK und den Schlaganfall ist er aber eindeutig belegt [6]. Zu seiner medikamentösen Behandlung haben β -Blocker, Diuretika, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer in großen Studien ihre Überlegenheit gegenüber den jeweiligen Placebogruppen belegt. Ökonomische Evaluationen zeigen, dass die Hochdrucktherapie in nahezu allen indizierten Fällen, so z. B. für über 45-jährige Personen mit einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg kosteneffektiv ist [13]. Von zentraler Be-

Tab. 1 Kosteneffektivität der Statintherapie [22]

Alter	Perspektive der Sozialversicherung			Perspektive der GKV		
	7,5%	10%	15%	7,5%	10%	15%
Kosteneffektivität [€] Männer						
40	16 000	13 000	-	10 000	8 000	-
50	23 000	20 000	17 000	13 000	10 000	8 000
60	31 000	27 000	24 000	17 000	13 000	10 000
70	37 000	33 000	28 000	22 000	17 000	12 000
Kosteneffektivität [€] Frauen						
40	-	-	-	-	-	-
50	23 000	18 000	-	17 000	13 000	-
60	27 000	23 000	18 000	20 000	16 000	11 000
70	33 000	28 000	21 000	26 000	20 000	13 000

deutung für die Kosteneffektivität sind weiterhin die Preise der Antihypertensiva. In Deutschland werden Diuretika als preiswertestes Antihypertensivum nur bei 10% der Patienten eingesetzt [3]. Ließen sich die Präventionskosten durch Substitution weiter senken, fielen die Kosteneffektivität entsprechend günstiger aus. Vor diesem Hintergrund wird die Frage diskutiert, ob alle Antihypertonika in der Monotherapie als gleichwertig anzusehen sind. Dieser Frage geht die ALLHAT-Studie nach [1], die die präventive Wirksamkeit unterschiedlicher Blutdrucksenker untersucht. Sie kam zu dem Ergebnis, dass ein Diuretikum bei Kombination tödlicher Koronarereignisse und nichttödlicher Herzinfarkte den Antihypertensiva neueren Typs nicht unterlegen ist. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse dahingehend, dass ein preiswertes Diuretikum Mittel der ersten Wahl in der Monotherapie sei. Bei tatsächlich vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit wäre aus gesundheitsökonomischer Sicht das Diuretikum als kostengünstigstes Präparat zu wählen. Die Studienlage hierzu ist jedoch nicht eindeutig, denn die ANBP-2-Studie zeigte, dass eine Hochdrucktherapie bei älteren Personen mit ACE-Hemmern – trotz gleicher Blutdruckreduktion – zu besseren Ergebnissen führt als die Behandlung mit Diuretika [24]. In einem direkten Vergleich zu β -Blockern schnitten Diuretika in einer Metaanalyse günstiger ab: Psaty et al. [17] fanden bei einer Auswertung von 42 kontrollierten Hypertoniestudien, dass das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse unter niedrigen Dosen von Diuretika um 11% niedriger lag als unter β -Blockern.

Sollten sich die Verordnungsdaten der Barmer Ersatzkasse als repräsentativ bestätigen, werden in Deutschland die preiswerten Diuretika viel zu selten eingesetzt. Gegen den generellen Einsatz von Diuretika bei Fehlen zusätzlicher Indikation spricht jedoch neben den konträren Studienergebnissen ihre diabetogene Wirkung. Langfristige gesundheitliche Konsequenzen der gezeigten metabolischen Unterschiede können bei einer Studiendauer von maximal 5 Jahren nicht erfasst werden [2]. Aus ökonomischer

Sicht sind auch hiervon ausgehende Folgekosten zu berücksichtigen. Zur Differenzierung der Therapie ist auf bereits eingetretene Hochdruckkomplikationen und bestehende Krankheiten und Gesundheitsrisiken zu achten.

Unabhängig von der Frage nach der Überlegenheit einzelner Monopräparate benötigen Patienten mit einem Hypertonus zumeist mindestens 2 Blutdruckpräparate, um die Zielwerte zu erreichen [10]. Die Frage nach der besten Kombinationstherapie ist jedoch noch völlig ungeklärt. Eine ökonomische Evaluation der HOT-Studie zeigte aber, dass die für geringere Zielwerte nötige intensivere Behandlung mit verschiedenen Kombinationen von Antihypertonika für Patienten mit Diabetes mellitus kosteneffektiv ist. Aufgrund der nichtsignifikanten Differenz von Ereignissen kann für die Gesamtheit der Patienten in der Studie keine Aussage zur Kosteneffektivität getroffen werden [14].

Diskussion – Praktische Konsequenzen

In der Präventionsforschung sind die Effekte der (Primär-)Prävention unklar; die Evaluationsmethoden sind noch schwach entwickelt. Infolgedessen fußen auch Beurteilungen der Kosteneffektivität noch auf Hypothesen [18]. Angesichts knapper finanzieller Mittel kommen wir trotz der Notwendigkeit einer pragmatischen Vorgehensweise bei der Umsetzung Erfolg versprechender (primär)präventiver Maßnahmen nicht umhin, die Anstrengungen der Evaluationsforschung zu forcieren. Insbesondere müssen Modelle entwickelt werden, die sowohl eine realitätsgerechte Abbildung der Lebenswelten als auch die Langfristigkeit berücksichtigen. Schließlich bleibt auch zu klären, wie früh kardioprotektives Verhalten erlernt und eingeübt werden sollte. Der Fokus auf das Kindergartenalter scheint plausibel [5], weitet aber zugleich die Kostenfrage auf den Bereich Prävention durch Bildung aus.

Literatur

1. ALLHAT-Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 288:2981–2997
2. Anlauf M, Hense JW (2003) Echte und vermeintliche Sparpotenziale in der Hochdrucktherapie. Neues aus dem Zauberhut. Dtsch Med Wochenschr 28:1557–1559
3. Barmer-Presskonferenz (2003) „Mehr Qualität statt weniger Leistung“, 23. April 2003. Barmer, Deutschland
4. Brown AID, Garber AM (2000) A concise review of the cost-effectiveness of coronary heart disease prevention. Med Clin North Am 84:279–297
5. BMVEL: Initiative für eine neue Ernährungsbewegung in Deutschland (2004) Pressemitteilung Nr.131 vom 9.6.2004, eingesehen am 25.6.2004. BMVEL, Bonn <http://www.verbraucherministerium.de/index-000DA955F5DA10C6910B6521C0A8D816.html>

6. Collins R, MacMahon S (1994) Blood pressure, antihypertensive treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 50: 272–298
7. Gohlke H, Kübler W, Mathes P et al (2003) Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 92:522–524
8. Goldman L, Garber AM, Grover SA, Hlatky MA (1996) 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary heart events. Task Force 6. Cost effectiveness of assessment and management of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 27:1020–1030
9. Greenland P, Knoll MD, Stamler J et al (2003) Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 290:891–897
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 351:1755–1762
11. Hatzidandreu EI, Koplan JP, Weinstein MC, Caspersen CJ, Warner KJ (1988) A cost-effectiveness analysis of exercise as a health promotion activity. *Am J Public Health* 78:1417–1421
12. Hu FB (2003) Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr* 78: 544S–551S
13. Jönsson BG (1994) Cost-benefit of treating hypertension. *J Hypertens [Suppl]* 12:S65–70
14. Jönsson BG, Hansson L, Stalhammer NO (2003) Health economics in the hypertension optimal treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and of low-dose aspirin in patients with hypertension. *J Intern Med* 253:472–480
- 14a. Lauterbach KW, Klever-Deichert G, Stollenwerk B, Player E, Gerber A (2005) Auswirkungen der ersten und zweiten Stufe der Tabaksteuererhöhung. Unveröffentlichtes Manuskript
15. Lightwood J (2003) The economics of smoking and cardiovascular disease. *Progr Cardiovasc Dis* 46:39–78
16. Naidoo B, Thorogood M, McPherson K, Gunning-Schepers LJ (1997) Modelling the effects of increased physical activity on coronary heart disease in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 51:144–150
17. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al (2003) Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 289:2534–2544
18. Rosenbrock RA (2004) Prävention und Gesundheitspolitik – gesundheitswissenschaftliche Grundlagen für die Politik. *Gesundheitswesen* 66:146–152
19. Thefeld W (2000) Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt* 43:415–423
20. Tice JA, Ross E, Coxson PG et al (2001) Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease of grain fortification and beyond. *JAMA* 286:936–943
21. Trappe HJ (2003) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol* 92:689–693
22. Wendland G (2002) Kosteneffektivitätsanalyse der Statintherapie zur Primärprävention der koronaren Herzkrankheit in Deutschland (Perspektive der Sozialversicherung). Inauguraldissertation, Universität Köln
23. Whitehead M (1995) Physical activity: health update. The Health Education Authority, London
24. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al (2003) A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 348: 583–592
25. World Bank, Dtsch. Krebsforschungszentrum Heidelberg, WHO Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle (2003) Der Tabakepidemie Einhalt gebieten: Regierungen und wirtschaftliche Aspekte der Tabakkontrolle. dtsh. Übersetzung. DKFZ, Heidelberg

C. Albus
J. Siegrist

Primärprävention – Psychosoziale Aspekte

Psychosocial aspects

■ **Summary** Psychosocial risk factors like low socio-economic status, social isolation and lack of social support, chronic work or family stress, depression, and hostility contribute significantly to the development and adverse outcome of coronary heart disease (CHD). The prevention of CHD

should therefore include screening for psychosocial risk factors and adequate interventions. Methods to assess psychosocial risk factors are single item questions to be included in the cardiologist clinical interview and/or standardized questionnaires. Recommended interventions include an appropriate physician-patient interaction, multimodal, behavioral interventions with face to face or group counselling, and, in case of clinically significant depression, psychotherapy and medication.

■ **Key words** Psychosocial risk factors – coronary heart disease – prevention – screening – therapy

■ **Zusammenfassung** Niedriger sozioökonomischer Status, soziale Isolation und Mangel an sozialem Rückhalt, psychosoziale Belastungen am Arbeitsplatz und in der Familie, Depressivität sowie Feindseligkeit und Neigung zu Ärger sind mit einer empirisch

gesicherten Risikoerhöhung hinsichtlich der Entstehung und des Verlaufs der koronaren Herzerkrankung (KHK) verknüpft. Die Prävention der KHK sollte deshalb ein Screening hinsichtlich psychosozialer Risikofaktoren und die Einleitung geeigneter Interventionen einschließen. Das Screening kann mittels weniger, kurzer Fragen während der ärztlichen Anamnese und/oder durch Einsatz standardisierter Fragebögen erfolgen. Die Therapie psychosozialer Risikofaktoren umfasst eine angemessene Gestaltung der Arzt-Patient-Beziehung, „multimodale“ Interventionen unter Einschluss von psychosozialen Einzel- und Gruppengesprächen sowie, bei krankheitswertiger Depressivität, Fachpsychotherapie und ggf. Medikation.

■ **Schlüsselwörter** Koronare Herzkrankheit – psychosoziale Risikofaktoren – Prävention – Diagnostik – Therapie

Dr. Christian Albus (✉)
Klinik und Poliklinik für Psychosomatik
und Psychotherapie
Universität zu Köln
Kerpener Straße 62
50924 Köln, Germany
Tel.: +49-221/478 43 65
Fax: +49-221/478 62 61
E-Mail: christian.albus@uk-koeln.de

Prof. Dr. Johannes Siegrist
Institut für Medizinische Soziologie
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf, Germany

Einführung und Überblick

Mit den „klassischen“ Risikofaktoren Rauchen, Fehlernährung und Bewegungsmangel sind bereits allgemeine psychosoziale, d.h. durch kulturelle, soziale und psychische Faktoren mit bedingte Verhaltensmerkmale traditionell Bestandteil der Maßnahmen

zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Der vorliegende Band enthält jedoch erstmals für den deutschen Sprachraum auch differenzierte Hinweise zu speziellen psychosozialen Risikomerkmale wie niedriger sozioökonomischer Status, soziale Isolation bzw. Mangel an sozialem Rückhalt, psychosoziale Belastungen am Arbeitsplatz und in der Familie, Depressivität sowie Feindseligkeit bzw. Neigung zu Är-

ger. Damit trägt die DGK der wissenschaftlichen Evidenz aus zahlreichen epidemiologischen Studien Rechnung, nach denen heutzutage als gesichert gelten kann, dass diesen Aspekten eine wesentliche Bedeutung in der Ätiologie der KHK zukommt. Liegen die genannten Risikofaktoren einzeln oder in Kombination vor, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer KHK bzw. eines vorzeitigen kardialen Todes um das 2- bis 4fache erhöht [1, 4, 19, 25]. Damit entspricht die Effektstärke einzelner psychosozialer Risikofaktoren durchaus der von „klassischen“ Risikofaktoren.

Pathogenetisch ergibt sich ein erhöhtes Risiko *einerseits* aus der überzufälligen Assoziation psychosozialer Risikofaktoren mit gesundheitsschädlichem Verhalten (Rauchen, Fehlernährung, Bewegungsmangel), *andererseits* wird es z.T. *unabhängig davon* über definierte psychophysiologische Prozesse vermittelt, denen im Rahmen der Entwicklung (und des Verlaufs) der KHK eine gesicherte Bedeutung zukommt. Diese Prozesse umfassen Störungen der autonomen Regulation (z.B. verminderte Herzfrequenzvariabilität, gestörte Herzfrequenz- und Blutdruckreaktivität), veränderte Ausschüttungsmuster von Stresshormonen (Katecholamine, Kortison), aktivierte hämostatische und entzündliche Prozesse (z.B. Erhöhung des Fibrinogens, der Thrombozytenadhäsivität, des CRP, PAI-1 usw.) sowie metabolische Störungen (z.B. Insulinresistenz) [1, 4, 19, 25].

Die Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice [4] hat Ende 2003 eine umfassende Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen publiziert. Dort wird neben den „klassischen“ Risikofaktoren auch der aktuelle Stand der epidemiologischen Evidenz zu psychosozialen Risikofaktoren inklusive daran assoziierter Verhaltensmerkmale und pathophysiologischer Prozesse dargestellt und in einer Tabelle zusammengefasst (Tab. 1).

Psychosoziale Risikofaktoren in der Ätiologie und Pathogenese der KHK

■ Niedriger sozioökonomischer Status

Männer und Frauen mit geringer Schulbildung, niedrigqualifizierten Berufen oder unterprivilegierten Wohnlagen haben im Vergleich zur Oberschicht ein bis zu 4fach erhöhtes Risiko, eine KHK zu entwickeln bzw. bei bestehender Erkrankung daran zu versterben [1, 4, 19, 20, 25]. Ein großer Teil des erhöhten Risikos wird durch das in niedrigen sozialen Schichten weit verbreitete gesundheitsschädigende Verhalten (Rauchen, Fehlernährung, mangelnde Gewichtskontrolle, Bewegungsarmut und Alkoholkonsum) in Verbindung mit einem ungünstigeren Profil somatischer Risikofaktoren (v.a. arterielle Hypertonie, metabolisches Syndrom) erklärt. Zusätzlich sind stressinduzierende chronische psychosoziale und materielle Belastungen in zentralen Lebensbereichen (v.a. im Erwerbsleben; s. unten) sowie soziale Isolation von Bedeutung. Diese Faktoren begünstigen ein häufiges Auftreten negativer Emotionen (z.B. Depressivität) und riskanter Einstellungen (z.B. Feindseligkeit). Je niedriger die soziale Schichtzugehörigkeit, desto häufiger sind zusätzlich ein unangemessenes Gesundheits- und Krankheitsverhalten (z.B. mangelnde Vorsorge bzw. Compliance) zu beobachten [1, 4, 19, 20, 25].

■ Soziale Isolation und Mangel an sozialem Rückhalt

Leben ohne Partner, Verlust eines nahen Angehörigen sowie Mangel an emotionalem Rückhalt durch zuverlässige soziale Beziehungen stellen Bedingungen dar, die zu einer Risikoverdoppelung für die Entstehung einer KHK führen [1, 4, 19, 25]. Hintergrund ist, dass unter diesen Bedingungen ein wichti-

Tab. 1 Psychosoziale Risikofaktoren, assoziierte Verhaltensmerkmale und physiologische Prozesse in der Ätiologie und Pathogenese der KHK

Psychosozialer Risikofaktor	Verhaltenskonsequenzen	Physiologische Mechanismen
<ul style="list-style-type: none"> ■ Niedriger sozioökonomischer Status ■ Soziale Isolation ■ Psychosoziale Belastung am Arbeitsplatz und in der Familie, Schichtarbeit ■ Negative Emotionen wie Depressivität, Feindseligkeit und Neigung zu Ärger 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ungesunde Ernährung, Rauchen, Bewegungsmangel ■ Verstärkte Probleme, gesundheitsfördernde Verhaltensweisen anzunehmen oder beizubehalten ■ Inadäquate Inanspruchnahme medizinischer Versorgung im Fall herzbezogener Symptome, geringe Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen ■ Negatives Sozialverhalten ■ Schlafstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Autonome Dysfunktion, v.a. verminderte Herzfrequenzvariabilität ■ Erhöhte Herzfrequenz- und Blutdruckreaktivität, erhöhte Thrombozytenadhäsivität ■ Gestörte Kortison- und Serotoninagesrhythmik ■ Aktivierte entzündliche und hämostatische Prozesse, v.a. Erhöhung von Fibrinogen, CRP, PAI-1, TNF-α und verschiedener Zytokine ■ Metabolische Störungen, v.a. zentrale Adipositas, Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipidämie

Nach De Backer et al. [4]; Übersetzung durch die Autoren

ger „Stresspuffer“ fehlt und es häufiger zu negativen Emotionen in Verbindung mit entsprechenden psychophysiologischen Prozessen und gesundheitsschädigenden Verhaltensweisen kommt, die ihrerseits die pathogenen Prozesse im Rahmen der KHK auslösen bzw. verstärken. Die Evidenz eines Zusammenhangs zwischen mangelndem sozialem Rückhalt und KHK ist besonders eindrucksvoll für den weiteren Krankheitsverlauf nach Erstmanifestation belegt.

■ Psychosoziale Belastung am Arbeitsplatz und in der Familie

Chronisches Stresserleben am Arbeitsplatz sowie fortdauernde Konflikte in Partnerschaft und Familie begünstigen die Entstehung einer KHK [20, 26]. Eine Risikoverdoppelung für die KHK in Folge spezifischer psychosozialer Belastungskonstellationen im Erwerbsleben ist durch umfangreiche prospektive Studien gut belegt [13, 15, 21, 24]. Diese Konstellationen lassen sich anhand zweier theoretischer Modelle identifizieren und messen: dem Anforderungs-Kontroll-Modell und dem Modell beruflicher Gratifikationskrisen. Ersteres erfasst kritische Arbeitsplatzprofile, die sich durch eine Kombination von hohen Anforderungen (z.B. permanenter Zeitdruck) und niedrigem Entscheidungsspielraum (z.B. Fließbandarbeit, einfache Dienstleistungen) definieren lassen (häufig im Verein mit fehlendem sozialem Rückhalt am Arbeitsplatz) [13]. Letzteres definiert chronischen Arbeitsstress durch ein Ungleichgewicht von hoher Verausgabung und, im Vergleich dazu, niedrigen beruflichen Belohnungen (Bezahlung, Anerkennung, Aufstiegschancen und Arbeitsplatzsicherheit). Diese fehlende Reziprozität in der Erwerbsrolle ergibt sich teilweise aus strukturellen Zwängen (z.B. fehlende Arbeitsplatzalternative), teilweise aus persönlichen Motiven (z.B. übersteigerte berufliche Verausgabungsneigung) [24]. Da beide Bedingungen in einer durch Globalisierung und technischen Fortschritt gekennzeichneten Arbeitswelt relativ häufig vorkommen (je nach Berufsgruppe bis zu 30%), ergeben sich hier wichtige Aufgaben der Prävention (s. unten). Neben diesen neu identifizierten Risikofaktoren sind mehrjährige Schichtarbeit in Verbindung mit Nacharbeit oder exzessive Überstunden mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert [21].

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch chronisches Stresserleben lässt sich nicht nur auf die beschriebenen stressphysiologischen Mechanismen (s. oben) und gesundheitsschädliches Verhalten zurückführen, sondern wird zusätzlich durch häufig gleichzeitig beobachtbare Merkmale wie Depressivität, Feindseligkeit und Mangel an sozialem Rückhalt weiter verstärkt [1, 19, 20, 25].

■ Depressivität

Depressivität ist eindeutig mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verknüpft [6, 12, 19, 28]. In der Phase vor der Manifestation erster klinischer Zeichen ist das Risiko durchschnittlich um das 1,6fache erhöht [28], wobei eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht: Leichte depressive Symptome erhöhen das Risiko um das 1- bis 2fache, ausgeprägte schon um das 3- bis 5fache, und dies *unabhängig* vom Vorliegen der klassischen Risikofaktoren. Über gemeinsame pathophysiologische Mechanismen dieser Kommanifestation besteht in der gegenwärtig intensiv betriebenen Forschung noch kein Konsens, jedoch spielen neuroendokrine Dysregulationen (v.a. der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) eine wichtige Rolle [19]. Dies wird u.a. durch enge Verbindungen zum metabolischen Syndrom sowie zur Initiierung von Entzündungsvorgängen (z.B. in arteriellen Gefäßen) unterstrichen [16]. Zusätzlich kommt es zu den in der Einleitung beschriebenen Veränderungen der autonomen Regulation, der Hämostase, und es besteht häufig ein ungünstiges Gesundheitsverhalten [2, 3, 19].

■ Feindseligkeit und Neigung zu Ärger

Das globale „Typ-A-Verhaltensmuster“ (übersteigter Ehrgeiz, Gefühl chronischer Zeitnot, Feindseligkeit, wenn am Erreichen eigener Ziele gehindert) hatte in den 1960er Jahren die psychosomatische Forschung beflügelt, wurde jedoch mittlerweile nach mehreren negativen Studien weitgehend durch seine „toxische“ Komponente Feindseligkeit bzw. Neigung zu Ärger ersetzt [1, 19, 25]. Allerdings ist auch dieses Konstrukt in sich noch relativ unscharf, und die Effektstärke bezüglich des KHK-Risikos ist nach aktuellen Metaanalysen deutlich geringer als bei den bisher genannten psychosozialen Risikofaktoren [9, 18]. Unklar ist auch, wie weit Feindseligkeit ein stabiles Persönlichkeitsmuster oder aber eine Folge nachhaltiger Frustrationserlebnisse bei exponierten Personengruppen ist. Es spricht vieles dafür, von einer Wechselwirkung zwischen Risikosituationen (in Partnerschaft, Familie, Arbeitswelt) und negativen Einstellungen und Verhaltensweisen auszugehen [24]. Ungeachtet dessen lassen sich plausible Mechanismen für die Assoziation von KHK und Feindseligkeit darstellen: Feindselige erleben im Alltag häufiger Ärger und weisen dann ausgeprägtere, lang anhaltende vegetative Stressreaktionen auf, ferner findet sich bei ihnen vermehrt therapierefraktäres Rauchen und Alkoholabusus [1, 19].

■ Resümee

Die genannten sozialen Situationen und psychischen Dispositionen erhöhen das KHK-Risiko nachhaltig (in der Regel Risikoverdoppelung). Dieser Zusammenhang beruht z.T. auf einer erhöhten Aktivierung stressphysiologischer Mechanismen, z.T. auf einer Verstärkung gesundheitsschädigender Verhaltensweisen. Da die Effektstärke einzelner psychosozialer Risikofaktoren derjenigen klassischer Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Bewegungsmangel) vergleichbar ist, ergeben sich für das ärztliche Handeln Konsequenzen bezüglich ihrer Erfassung (Screening) und ihrer Beeinflussung (Prävention, Therapie).

Screening psychosozialer Risikofaktoren

Ziel ärztlichen Screenings in der Prävention der KHK sollte sein, das globale Risiko eines Individuums auch unter Berücksichtigung psychosozialer Aspekte einzuschätzen und geeignete Interventionen zu initiieren.

Hierbei ist ein 2-stufiges Verfahren zu empfehlen. Auf einer ersten Stufe können gezielte anamnestische Fragen gestellt werden, die dem Arzt eine orientierende Übersicht über eine evtl. vorliegende psychosoziale Belastung geben. Beispiele solcher Fragen sind nachfolgend aufgeführt. Diese Stufe dürfte sich in der alltäglichen Praxis gut realisieren lassen.

Auf einer zweiten Stufe kann eine genauere Abklärung der Problemlage (und insbesondere ihres Schweregrads) erfolgen, indem psychometrisch validierte Screeninginstrumente (in der Regel standardisierte, von Patienten selbst auszufüllende Fragebögen) zum Einsatz kommen. Auf eine für den deutschen Sprachraum verfügbare Auswahl solcher Screeninginstrumente wird nachfolgend verwiesen. Diese zweite Stufe ist aufwändiger und eignet sich eher für Screeningmaßnahmen in spezialisierten Einrichtungen (z.B. Krankenhaus- und Rehabilitationseinrichtungen).

■ Anamnestische Fragen

In Anlehnung an die bereits erwähnte *Third Joint Task Force* [4] werden folgende anamnestischen Fragen zu den oben erwähnten psychosozialen Risikofaktoren vorgeschlagen:

- *Niedriger sozioökonomischer Status*: Sind Sie Arbeiter oder Handwerker? Haben Sie nach der Volksschule noch einen weiteren Bildungsabschluss erreicht?
- *Soziale Isolation*: Leben Sie allein? Haben Sie eine oder mehrere Personen, denen Sie vertrauen und auf deren Hilfe Sie zählen können?

- *Berufliche und familiäre Belastung*: Fühlen Sie sich bei Ihrer Arbeit häufig sehr stark gefordert? Können Sie auf die Gestaltung Ihrer Arbeitsaufgaben Einfluss nehmen? Entspricht das, was Sie für Ihre Arbeit bekommen (Bezahlung, Anerkennung) Ihrem Arbeitseinsatz? Machen Sie sich Sorge um Ihren Arbeitsplatz oder Ihr berufliches Fortkommen? Haben Sie ernsthafte Probleme mit Ihrem Lebenspartner oder mit Ihren Kindern?
- *Depressivität*: Fühlen Sie sich häufiger niedergeschlagen, depressiv und hoffnungslos? Haben Sie Interesse und Freude am Leben verloren?
- *Feindseligkeit und Neigung zu Ärger*: Regen Sie sich häufig über Kleinigkeiten auf? Wenn jemand Sie ärgert, zeigen Sie ihm dies umgehend?

■ Screeninginstrumente

Folgende Fragebögen zu psychosozialen Arbeitsbelastungen, zu sozialer Isolation sowie zu Depressivität und Feindseligkeit werden exemplarisch vorgeschlagen (Zahlen in Klammern geben den Zeitbedarf für Ausfüllen und Auswerten an; Bezugsquelle im Literaturverzeichnis):

- *Psychosoziale Arbeitsbelastungen*: Fragebogen zum Anforderungs-Kontroll-Modell [13] – 16 Fragen (12 min) – Fragebogen zur Messung beruflicher Gratifikationskrisen [<http://www.uni-duesseldorf.de/medicalsociology>] – 23 Fragen (15 min)
- *Soziale Isolation*: Fragebogen zur sozialen Unterstützung – F-SozU [7] – Kurzform, 14 Fragen (7 min)
- *Depressivität*: HADS-D. Hospital anxiety and depression scale – Deutsche Version [11], 14 Fragen (6 min) – *alternativ*: allgemeine Depressionskala [10], Kurzform, 15 Fragen (6 min)
- *Feindseligkeit/Ärgerausdruck*: State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar [22], 44 Fragen (20 min)

Die Fragebögen sind allgemeinverständlich, leicht auszufüllen und stoßen bei Patienten in der Regel auf keine Vorbehalte, sofern ihnen der Grund der Befragung ausreichend erklärt wird. Das Auswerten geschieht anhand gut verstehbarer Manuals und kann ggf. vom medizinischen Assistenzpersonal vorgenommen werden. Alle Verfahren geben einen kritischen Grenzwert (cut-off) an, der anzeigt, ob eine klinisch relevante Ausprägung des jeweiligen Risikomerkmals vorliegt.

Im Falle auffälliger Depressivität ist ein positives Testergebnis allerdings noch kein Beweis für eine krankheitswertige Störung nach ICD-10; die Verdachtsdiagnose sollte deshalb anschließend durch eine fachärztliche Untersuchung validiert werden.

Prävention und Therapie psychosozialer Risikofaktoren

Therapieverfahren, mit denen psychosoziale Risikofaktoren bei Menschen ohne und mit klinisch manifester KHK beeinflusst werden können, sind international publiziert und haben in mehreren Metaanalysen überwiegend positive Effekte auf das Gesundheitsverhalten, Stressbewältigung, somatisches Risikoprofil und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bewiesen (Klasse Ia, Evidenzgrad A) [4, 5, 14, 17, 19].

Meist handelt es sich um sogenannte „multimodale“ Interventionen, d.h. Therapieangebote mit der Kombination aus Wissensvermittlung, Sport- und Bewegungstherapie sowie Einzel- oder Gruppengesprächen zur Reduktion psychosozialer Risikofaktoren, an denen ein multiprofessionelles Team beteiligt ist. Die Effekte auf somatische Endpunkte waren umso größer, je besser es gelang, gleichzeitig somatische Risikofaktoren – selbstverständlich auch unter Einsatz von Medikation – günstig zu beeinflussen [5, 14]. Ferner liegen einige Studien zu „spezifischen“ Interventionen vor, auf die weiter unten eingegangen wird.

Allerdings ist die internationale Datenlage in der Primärprävention durch multimodale Interventionen wesentlich schlechter als in der Sekundärprävention, und die vorliegenden Metaanalysen deuten auf geringer ausgeprägte Effekte hinsichtlich somatischer Faktoren und kardiovaskulärer Mortalität hin [14]. Ferner wurden psychosoziale Risikofaktoren häufig nicht miterfasst. Studien aus dem deutschen Sprachraum zur Effektivität psychosozialer Intervention in der Primärprävention der KHK liegen bislang nicht vor.

Generell kann man sagen, dass angesichts der begrenzten Datenlage Interventionen zur Modifikation psychosozialer Risikofaktoren in der *Primärprävention* der KHK derzeit v.a. dann indiziert sind, wenn gleichzeitig mindestens ein weiterer somatischer oder verhaltensbezogener Risikofaktor vorliegt oder wenn das Risikomerkmal an sich krankheitswertig ist, z.B. bei einer Depression nach ICD-10 (Klasse IIa, Evidenzgrad B).

■ Niedriger sozioökonomischer Status

Niedriger sozioökonomischer Status ist als strukturelles Merkmal ärztlicher Intervention nicht zugänglich, jedoch können die erwähnten schichtspezifischen Risikobedingungen in gewissem Umfang beeinflusst werden. Dies sind v.a. das ungünstigere Gesundheits- und Krankheitsverhalten (v.a. Inanspruchnahme präventiv orientierter Behandlungsangebote), die psychosoziale Stressbelastung, die soziale Isolation sowie die damit verbundenen negativen Emotionen und Einstellungen.

Interventionen, die sich speziell an Menschen mit geringem Bildungsniveau richten, stellen besondere Anforderungen an Therapeuten bezüglich sprachlicher Verständigung, Art der Informationsvermittlung und Schaffung entsprechender Motivationen. Vordringlich erscheint die *Herstellung einer ausreichenden Motivation zur Behandlung der klassischen Risikofaktoren (Klasse IIa, Evidenzgrad A)*. Diese Aufgabe fällt in erster Linie dem niedergelassenen Arzt bzw. dem Rehabilitationsteam zu (s. unten, „Arzt-Patient-Beziehung“).

Kann die Bereitschaft zu einem primärpräventiven Behandlungsansatz erzielt werden, wird die *Teilnahme an einer multimodalen Intervention*, z.B. im Sinn einer teilstationären oder stationären Rehabilitationsmaßnahme, oder – falls verfügbar – eines ambulanten Angebots empfohlen (Klasse IIa, Evidenzgrad A). Diese muss jedoch den besonderen Anforderungen dieser Patienten (niedriges Sprach- und Bildungsniveau; evtl. erhebliche Stressbelastung) Rechnung tragen.

■ Soziale Isolation und Mangel an sozialem Rückhalt

Sozialer Rückhalt bildet eine wesentliche Voraussetzung erfolgreicher Bewältigung von Alltagsbelastungen und erfolgreicher Verhaltensänderungen zur Stärkung der Gesundheitsförderung. Fehlt eine ausreichende Unterstützung aus dem Familien, Freundes- oder Berufsumfeld, kommt psychosozialen Interventionen in der Prävention eine wesentliche Bedeutung zu.

Multimodale Interventionen z.B. im Sinne einer teilstationären oder stationären Rehabilitationsmaßnahme oder, falls verfügbar, ambulante Angebote vermitteln aufgrund ihrer Struktur als Gruppenbehandlung mehr oder weniger explizit die Möglichkeit des Erlebens und Erlernens von Erfahrungen sozioemotionalen Rückhalts und sind daher generell zu empfehlen (Klasse I, Evidenzgrad A). Darüber hinaus kommt der Gestaltung der *Arzt-Patient-Beziehung* eine große Bedeutung zu (s. unten) (Klasse IIa, Evidenzgrad B). Spezielle psychotherapeutische Interventionen zur Verbesserung sozialer Unterstützung und Kompetenz wurden in der Primärprävention noch nicht geprüft, haben sich jedoch in der Sekundärprävention bewährt, wenn auch bisher mit keinen eindeutig belegten direkten Effekten auf die Senkung kardiovaskulärer Morbidität oder Mortalität [27].

■ Psychosoziale Belastungen am Arbeitsplatz und in der Familie

Die Therapie psychosozialer Belastungsfaktoren in Beruf und Familie wird in der Regel auf eine Förde-

rung der personalen Bewältigungsressourcen, z. B. durch professionell durchgeführtes „Stressmanagement“, und der Stärkung sozialer Kompetenz und sozialen Rückhalts abzielen müssen. In besonderen Fällen und beim Vorliegen entsprechender Expertise erweisen sich bei familiären Konflikten auch Paartherapien als effektiv, wenngleich hier in der Primärprävention noch keine Daten vorliegen [26]. Bezüglich arbeitsorganisatorischer bzw. struktureller Maßnahmen kann der Arzt in der Regel nicht selbst aktiv werden. Er kann jedoch auf die Notwendigkeit betrieblicher Gesundheitsförderungsmaßnahmen hinweisen und mit dem Patienten eine Lösungsstrategie besprechen. Ferner kann er durch Arztbriefe oder gutachtliche Stellungnahmen die entsprechende Problemlage artikulieren und Handlungsbedarf anmahnen (Klasse IIa, Evidenzgrad B) [13, 21, 24].

Ein professionell geleitetes „Stressmanagementtraining“ kann auch in der primären Prävention empfohlen werden, wenn definierte psychosoziale Belastungskonstellationen vorliegen (Klasse IIa, Evidenzgrad B) [17]. Zusätzlich sollte den psychosozialen Risikofaktoren im Rahmen der *Arzt-Patient-Beziehung* vermehrt Rechnung getragen werden (Klasse IIa, Evidenzgrad B).

■ Depressivität

Nach 2 randomisierten, kontrollierten Studien können depressive Symptome in der Sekundärprävention effektiv und sicher mittels Psychotherapie und/oder antidepressiver Medikation behandelt werden [8, 27]. Allerdings konnte noch kein positiver Effekt auf die kardiale Mortalität nachgewiesen werden.

Für die Primärprävention liegen noch keine entsprechenden Studien vor. Daher kann eine *generelle Therapie depressiver Symptome mit der Zielsetzung einer Primärprävention der KHK derzeit nicht empfohlen* werden. Angesichts der eigenständigen Bedeutung der Depression als krankheitswertige Störung sowie der ausgeprägten Assoziation mit der KHK sollte bei positivem Screening auf depressive Symptome jedoch eine *weitere fachpsychotherapeutische Abklärung* erfolgen (Klasse I, Evidenzgrad A). Bei Vorliegen einer krankheitswertigen Störung nach ICD-10 sollte eine *fachärztliche/fachpsychotherapeutische Behandlung entsprechend aktueller Leitlinien* erfolgen (Klasse I, Evidenzgrad A).

■ Feindseligkeit und Neigung zu Ärger

Für diese persönlichkeitsbezogenen Merkmale gilt ebenfalls, dass in der Sekundärprävention positive Effekte erzielt werden konnten [23], jedoch zu ihrer Be-

einflussung im Rahmen primärer Prävention bisher nur begrenzte Evidenz vorliegt. Eingriffe in die Persönlichkeit des Patienten stellen für den Arzt stets ein ethisches Problem dar und sollten lediglich bei eindeutig gegebener Gefährdung und bei gesicherter Evidenz der Effektivität der Maßnahme erfolgen. Eine *Verhaltensmodifikation mit dem Ziel, feindseliges Verhalten zum Zweck primärer Prävention der KHK abzubauen, kann daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen* werden. Die *angemessene Gestaltung der Arzt-Patient-Beziehung* und die Beachtung möglicher Behandlungswiderstände im Rahmen rehabilitativer Bemühungen sind dessen ungeachtet jedoch von großer Bedeutung (Klasse IIa, Evidenzgrad B).

Arzt-Patient-Beziehung

Ihre *angemessene Gestaltung* erhöht maßgeblich die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Gesundheitsverhaltens sowie der Compliance gegenüber medikamentöser Therapie. Dies gilt generell, ist jedoch bei Vorliegen ausgeprägter psychosozialer Risiken besonders betontenswert (Klasse IIa, Evidenzgrad B) [1, 4].

Die *Third Joint Task Force* [4] hat hierzu einige Empfehlungen formuliert, die ohne Einschränkungen auf den deutschen Sprachraum übertragen werden können (Übersetzung durch die Autoren):

- Verbringen Sie genügend Zeit mit dem Patienten; schon 2 min mehr können hilfreich sein.
- Hören Sie Ihren Patienten genau zu und identifizieren Sie mögliche Chancen, eine positive Veränderung von Einstellung und Verhalten zu bewirken.
- Diskutieren Sie die persönliche Sicht des Patienten mit der erforderlichen Toleranz und mit Respekt und ermöglichen Sie ihm, seine Ängste und Sorgen auszudrücken.
- Sprechen Sie den Patienten so an, dass Sie seine eigene Vorstellungswelt erreichen und geben Sie ihm Tipps und Hilfestellungen, wie er am besten seinen Lebensstil im Sinn der Gesundheitsförderung verbessern kann.
- Vergewissern Sie sich, dass der Patient Ihre Vorschläge verstanden hat und dass diese im Alltag des Patienten auch tatsächlich umsetzbar sind.

Im Weiteren sollten „10 strategische Schritte zur Verbesserung der Effektivität von Beratungen zur Verhaltensumstellung“ verfolgt werden, die aufgrund ihrer nachgewiesenen Effektivität in der Primärversorgung nachdrücklich für den Arzt und für das Rehabilitationsteam empfohlen werden können (Klasse IIa, Evidenzgrad B; US Preventive Services Task Force, modifiziert nach De Backer et al. [4]; Übersetzung durch die Autoren):

1. Entwickeln Sie ein tragfähiges therapeutisches Bündnis.
2. Beraten Sie alle Patienten, die ein Risikomerkmal aufweisen.
3. Stellen Sie sicher, dass Ihr Patient den Zusammenhang zwischen seinem Verhalten und dem Gesundheitsrisiko verstanden hat.
4. Helfen Sie Ihren Patienten, eigene Barrieren zur Verhaltensumstellung wahrzunehmen.
5. Streben Sie eine verbindliche Bereitschaft Ihres Patienten zur Verhaltensänderung an.
6. Beteiligen Sie Ihren Patienten an der Identifizierung und Auswahl zu verändernder Risikofaktoren.
7. Kombinieren Sie Maßnahmen der Edukation und der Verhaltensbeeinflussung mit Maßnahmen, die der Patient selbst entwickeln bzw. anwenden kann.
8. Gestalten Sie einen Therapieplan zur Verhaltensänderung mit konkreten Zielen.
9. Beachten Sie die Verlaufskontrolle Ihrer Intervention (u.a. durch Wiedereinbestellung oder telefonische Nachbetreuung).
10. Beteiligen Sie weitere Experten (Erährungsberater, Sport- und Bewegungstherapeuten, Pflegepersonal, Fachpsychotherapeuten), wo immer es sinnvoll und machbar ist.

Literatur

1. Albus C, Appels A, Adler R (2003) Koronare Herzkrankheit: Biopsychosoziale Aspekte zur Ätiologie und Pathogenese einer Volkskrankheit. In: Adler A, Herrmann JM, Köhle K et al (Hrsg) Psychosomatische Medizin, 6. Aufl. Urban & Fischer, München, S 861–878
** *Umfassende, aktuelle deutschsprachige Darstellung*
2. Bruce EC, Musselman DL (2005) Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. Psychosom Med [Suppl 1] 67:S34–S36
3. Carney RM, Freedland KE, Veith RC (2005) Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. Psychosom Med [Suppl 1] 67:S29–S33
4. De Backer G, Ambrosiani E, Borch-Johnsen K et al (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil [Suppl 1] 10:S1–S78
5. Dusseldorp E, Van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V (1999) A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. Health Psychol 18:506–519
** *Metaanalyse*
6. Frasure-Smith N, Lesperance F (2005) Reflections on depression as a cardiac risk factor. Psychosom Med [Suppl 1] 67:S19–S25
7. Fydrich T, Sommer G, Brähler E (2002) F-SozU. Fragebogen zur sozialen Unterstützung. In: Brähler E, Schumacher J, Strauß B (Hrsg) Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. Hogrefe, Göttingen
8. Glassman AH, O'Connor C, Califf RM et al (2002) Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 288:701–709
9. Hank P, Mittag O (2003) Zur Bedeutung von Ärger und Ärgerausdruck für die Entstehung und Prognose der koronaren Herzkrankheit. VAS, Frankfurt, Main
** *Metaanalyse im Rahmen der „Statuskonferenz Psychokardiologie“*
10. Hautzinger M, Bailert M (1991) Allgemeine Depressionsskala (ADS). Die Deutsche Version des CES-D. Beltz, Weinheim
11. Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995) HAD-S. Hospital anxiety and depression scale – Deutsche Version. Huber, Bern Stuttgart Toronto
12. Herrmann-Lingen C, Buss U (2002) Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit. VAS, Frankfurt, Main
** *Systematische Übersichtsarbeit im Rahmen der „Statuskonferenz Psychokardiologie“*
13. Karasek R, Theorell T (1990) Healthy work. Stress, productivity and the reconstruction of working life. Basic Books, New York
14. Ketola E, Sipilä R, Mäkelä M (2000) Effectiveness of individual lifestyle interventions in reducing cardiovascular disease and risk factors. Ann Med 32:239–251
** *Metaanalyse*
15. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäki H, Vahtera J, Kirjonen J (2002) Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. BMJ 325:857–862
16. Kop WJ, Gottdiener JS (2005) The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. Psychosom Med [Suppl 1] 67:S37–S41
17. Langosch W, Budde HG, Linden W (2003) Psychologische Interventionen zur Koronaren Herzkrankheit. VAS, Frankfurt, Main
** *Expertise im Rahmen der „Statuskonferenz Psychokardiologie“*
18. Myrtek M (2000) Das Typ-A-Verhaltensmuster und Hostility als eigenständige Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. VAS, Frankfurt, Main
** *Metaanalyse im Rahmen der „Statuskonferenz Psychokardiologie“*
19. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L (2005) The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. J Am Coll Cardiol 45:637–651
** *Aktueller „state of the art“-Übersichtsartikel*
20. Rugulies R, Siegrist J (2002) Soziologische Aspekte der Entstehung und des Verlaufs der koronaren Herzkrankheit. VAS, Frankfurt, Main
** *Expertise im Rahmen der „Statuskonferenz Psychokardiologie“*
21. Schnall PL, Belkic K, Landsbergis PA, Baker D (2000) The workplace and cardiovascular disease. Occup Med State Art Rev 15:1–334
** *Umfassende systematische Übersichtsarbeit*
22. Schwenkmezger P, Hodapp V, Spielberger CD (1992) Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI). Huber, Bern Stuttgart Toronto

-
23. Sebregts EHWJ, Falger PRJ, Bär FWHM (2000) Risk factor modification through nonpharmacological interventions in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res* 48: 423–441
 24. Siegrist J (1996) Soziale Krisen und Gesundheit. Hogrefe, Göttingen
 25. Stansfeld SA, Marmot MG (2002) Stress and the heart. Psychosocial pathways to coronary heart disease. BMJ, London
** *Umfassende Monographie*
 26. Titscher G, Schöppel C (2000) Die Bedeutung der Paarbeziehung für Genese und Verlauf der KHK. VAS, Frankfurt, Main
** *Expertise im Rahmen der „Statuskonferenz Psychokardiologie“*
 27. Writing committee for the ENRICHD investigators (2003) Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction. The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease patients (ENRICHD) randomized trial. *JAMA* 289:3106–3116
** *Landmark-Study, größter RCT zu diesem Thema*
 28. Wulsin R, Singal BM (2003) Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 65:201–210

H. Gohlke, Bad Krozingen (Vorsitz)
W. Kübler, Heidelberg
P. Mathes, München
T. Meinertz, Hamburg
G. Schuler, Leipzig
D.B. Gysan, Köln
G. Sauer, Duisburg

Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Aktuelle Fassung vom 25. 3. 2003

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft
für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Bearbeitet im Auftrag des Vorstandes
durch die Projektgruppe Prävention

Allgemeines

Herz- und Gefäßerkrankungen sind die wichtigsten Ursachen für Invalidität und vorzeitigen Tod. Dennoch sind die Möglichkeiten, diesen Erkrankungen vorzubeugen, ausgesprochen günstig. Diese Empfehlungen gelten für Personen ohne bekannte Herz- oder Gefäßerkrankung und ohne Diabetes mellitus. Für Patienten mit manifestem Diabetes mellitus gelten die Richtlinien zur Sekundärprävention. Durch die u. a. präventiven Maßnahmen wird das Risiko für Herz- und Gefäßerkrankungen vermindert und dadurch

die Lebensqualität, die Leistungsfähigkeit und die Prognose verbessert. Eine medikamentöse Therapie sollte bei einem deutlich erhöhten Gesamtrisiko (>20% in 10 Jahren oder >20% bis zum 60. Lebensjahr) in Erwägung gezogen werden. Die Einschätzung des Gesamtrisikos kann z. B. mit dem PROCAM-Algorithmus [www.chd-taskforce.de] oder den Risikocharts der European Society of Cardiology [www.escardio.org; oder Eur Heart J 19:1438–1439; 1998] erfolgen.

In jedem Fall sollte vor Einleitung einer medikamentösen Therapie die nicht-medikamentöse Einstellung der Risikofaktoren (Rauchen, Ernährung, Übergewicht, Bewegungsmangel) umgesetzt werden.

Ziele der Risikointervention	Empfehlungen
Rauchen: Vollständige Aufgabe des Rauchens	Eindeutige ärztliche Empfehlung, das Rauchen vollständig einzustellen. Der Patient sollte bei jedem Arztbesuch auf das Rauchen angesprochen werden. Einbeziehung des Partners oder der Familie; Vereinbarung eines Termines für den Rauchverzicht. Empfehlung zur weitergehenden Beratung, Verweis auf entsprechende Literatur (Patientenbücher), Nikotinersatz und Raucherentwöhnungsprogramme, z. B. an den Volkshochschulen. Die Aufgabe des Rauchens ist die wichtigste präventive Einzelmaßnahme.
Ernährung: Fettarme, anti-atherogene Kost	Kalorienreiche, ballaststoffreiche (>20 g/Tag) fettarme Kost mit nur geringem Anteil an gesättigten Fetten (<10% der Kalorien) und Cholesterin (<300 mg/Tag). Der Verzehr von Fleisch und tierischen Fetten sollte eher gering gehalten werden. Die Kost sollte reich an Vollkornprodukten, frischen Gemüsen, Salaten und Früchten sein mit einem hohen Anteil an Omega-3-Fettsäuren (Seefisch, Walnüsse), wie sie z. B. in der mediterranen oder asiatischen Kost enthalten sind. Moderater Alkoholkonsum (ca. 15 g/Tag) hat keine ungünstige Wirkung auf das kardiovaskuläre und das Gesamtrisiko. Bei höherem Alkoholkonsum (>30 g/Tag bei Männern, >20 g/Tag bei Frauen) nimmt das Gesamtrisiko zu.

Ziele der Risikointervention	Empfehlungen
<p>Übergewicht: Erreichen des Normalgewichtes (BMI <25) und Elimination der abdominellen Adipositas</p> <p>Der Bauchumfang sollte bei Frauen < 80 cm, bei Männern <95 cm liegen</p>	<p>Kalorienreduzierte Kost. Identifikation der Ursachen des Übergewichtes: Alkohol, versteckte Fette in Wurst, Käse und Fertiggerichten, Schokolade, Kuchen, übermäßiger Obstverzehr (Kalorien!). Zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen ist in aller Regel eine angemessene körperliche Aktivität (s.u.) notwendig. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit Hochdruck, Diabetes mellitus und erhöhten Triglyzeriden. Übergewicht erhöht das Risiko für Diabetes, Hypertonie und koronare Herzerkrankung.</p> <p>Body-Mass-Index (BMI): Gewicht in kg geteilt durch das Quadrat der Körperlänge in Meter, z. B. bei einer Person von 170 cm Körperlänge und 70 kg Körpergewicht: $70/1,7^2 = 24,2$.</p>
<p>Bewegungsmangel: Körperlich aktiver Lebensstil mit regelmäßiger Ausdaueraktivität</p>	<p>Es besteht eine deutliche inverse Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und dem koronaren Risiko. Für je 1,5 Stunden mäßig intensiver Aktivität pro Woche wird das Risiko für koronare Herzerkrankung um 15% reduziert. Vier- bis fünfmal wöchentliche Aktivitäten über 30–45 min. mäßiger Intensität in Form von Gehen, Joggen, Radfahren oder einer anderen Ausdauerbelastung sind wünschenswert. Die Intensität der Ausdaueraktivität sollte einerseits an die individuelle Leistungsgrenze herangehen, jedoch andererseits noch eine kleine Unterhaltung nebenher erlauben. Mehr Aktivität im täglichen Leben wie Spaziergehen in Arbeitspausen, Treppensteigen statt Aufzug und Gartenarbeit ist günstig. Jedes Mehr an körperlicher Belastung über die Alltagsaktivitäten hinaus hat einen günstigen Effekt.</p>
<p>Hyperlipidämie: Erreichen eines definierten Zielbereiches in Abhängigkeit von zusätzlichen Risikofaktoren*</p>	<p>Allgemeines: Erreichen des Normalgewichtes ist wünschenswert, ebenso regelmäßige körperliche Aktivität, besonders bei einem HDL-Cholesterin < 35 mg/dl (0,9 mmol/l). Neben den Blutfettwerten hat der Anteil der einfach und mehrfach ungesättigten Fette in der Ernährung für die Prävention eine große Bedeutung. Bei Personen ohne zusätzliche Risikofaktoren* ist ein LDL-Cholesterin bis zu 160 mg/dl (4,1 mmol/l) akzeptabel. Bei Personen mit weiteren Risikofaktoren* ist ein LDL-Cholesterin < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) anzustreben.</p> <p>Eine medikamentöse Therapie – primär mit Statinen – sollte zusätzlich erwogen bzw. eingeleitet werden, wenn das LDL-Ziel trotz Ernährungsumstellung deutlich verfehlt wird und wenn das Gesamtrisiko erhöht ist, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenn das LDL-Cholesterin bei Männern unter 35 J. oder bei prämenopausalen Frauen > 220 mg/dl (5,7 mmol/l) liegt. - Wenn das LDL-Cholesterin (bei Männern > 35 J. oder Frauen in der Menopause) über 190 mg/dl (4,9 mmol/l) liegt, oder - Wenn das LDL-Cholesterin > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) ist und zusätzlich zwei weitere Risikofaktoren* vorliegen. <p>* Als zusätzliche Risikofaktoren gelten: Alter (Männer > 45 J., Frauen > 55 J. oder Postmenopause), Hypertonie, Diabetes, Rauchen, HDL < 35 mg/dl (0,9 mmol/l), Familienvorgeschichte für KHK bei Verwandten 1. Grades (bei männlichen Verwandten < 55 J., bei weiblichen Verwandten < 65 J.). HDL > 60 mg/dl (1,6 mmol/l): 1 Risikofaktor kann von der Anzahl der Risikofaktoren abgezogen werden. Bei HDL < 35 mg/dl (0,9 mmol/l): Gewichtsreduktion, Aktivität, Nikotinverzicht betonen.</p>

Ziele der Risikointervention	Empfehlungen
Erhöhter Blutdruck: Zielwert ist ein Blutdruck von < 140/90 mmHg	Allgemeinmaßnahmen: Gewichtskontrolle (1 kg Gewichtsreduktion führt zu ~2 mmHg RR-Senkung), regelmäßige Ausdaueraktivität, Versuch der Alkoholkarenz über 6 Wochen, dauerhafte Limitierung des Alkoholkonsums auf < 30 g Alkohol/Tag (Frauen < 20 g/Tag), Versuch der Salzrestriktion. Falls der RR trotz obiger Bemühungen über 6–12 Monate > 150 mmHg systolisch oder > 95 mmHg diastolisch bleibt, hinzufügen von Blutdruckmedikation, individualisiert nach Alter und weiteren Erkrankungen. Bei Patienten mit mittlerem oder höherem Risiko medikamentöse Therapie bereits nach 3–6 Monaten bei RR ≥ 140/90 mmHg. Ein normaler RR-Wert von < 130/85 mmHg sollte angestrebt werden, evtl. auch ein optimaler Blutdruck von 120/80 mmHg (detaillierte Empfehlungen siehe Deutsche Hochdruck-Liga).
Aggregationshemmer:	Bei Personen ohne Gefäßerkrankung, Hypertonie oder Diabetes mellitus ist die Einnahme von ASS zur Prävention nicht zu empfehlen. ASS 75 mg/Tag kann bei Personen mit gut eingestellter Hypertonie und erhöhtem KHK-Risiko zur Prävention gegeben werden.
Oestrogene:	Eine Hormonersatztherapie zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen kann nicht empfohlen werden.
Sonstige Maßnahmen:	Für alle nicht in diesen Empfehlungen aufgeführten Maßnahmen, u. a. z. B. für Vitamine (Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin) und Antioxidantien ist kein präventiver Effekt nachgewiesen.
Ausblick:	Risikoindikatoren, deren zusätzliche prognostische oder therapeutische Relevanz noch nicht feststeht, sind CRP, Intima-Media-Dicke, und Kalk-Score.

* Modifiziert nach den Empfehlungen der American Heart Association, Circulation 106:388–391; 2002 und den Empfehlungen der Joint European Societies (ESC, EAS, ESH), Eur Heart J 19:1434–1503; 1998