

Atherosklerose

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die häufigste Todesursache dar. Besonders in den westlichen Industrienationen ist es zu einer endemischen Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen gekommen. Ein besonders wichtiger und modifizierbarer Risikofaktor ist die Dyslipidämie.

Von Christoph J. Binder und Florian J. Mayer*

Einleitung

Der Begriff kardiovaskuläre Krankheiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird in der Fachliteratur nicht einheitlich verwendet; von der WHO werden diese aktuell als Gruppe von Erkrankungen des Herzens und der Blutgefäße verwendet.

Einem Großteil dieser Krankheiten liegt die Atherosklerose zu Grunde. Sie ist ein dynamischer Krankheitsprozess und ein chronisch inflammatorisches Ereignis, das aus einer Interaktion zwischen modifizierten Lipoproteinen, Makrophagen, T-Zellen und zellulären Elementen der arteriellen Gefäßwand resultiert. Dieser inflammatorische Prozess kann ausgehend von einer Intimahyperplasie der Arterien letztendlich zur Entstehung von komplexen Plaques führen, welche die Basis für thrombotische Geschehen darstellen. Herzinfarkt und Schlaganfall stellen dabei die akut lebensbedrohlichen Symptome eines oft jahrzehntelangen Prozesses der Pathogenese einer Atherosklerose dar. Andere Krankheitsbilder, die durch Atherosklerose bedingt sein können, sind die periphere arterielle Verschlusskrankheit, die Nierenarterienstenose, die Karotisstenose, Augeninfarkte (ischämische Optikusneuropathie), die erektile Dysfunktion sowie der Mesenterialinfarkt.

Epidemiologie von KHK

Die am besten beschriebene Datenlage für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich bietet derzeit die Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten (DLD) aus dem Jahr 2011. Bei rund 437.000 Patienten wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen dokumentiert. Das entspricht einer rohen Rate von 5.211 Patienten pro 100.000 Einwohner. 17.000 Personen hatten eine Angina pectoris; Männer wiesen eine rund 1,7-mal höhere Inzidenzrate auf als Frauen. Ein akuter Myokardinfarkt wurde 2011 bei rund 20.000 Men-

schen dokumentiert; wiederum war die Inzidenzrate bei Männern um rund 2,5-mal höher als bei Frauen. Rund 25.000 Menschen hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK); Männer wiesen dabei eine rund 2,2-mal höhere Inzidenzrate auf als Frauen. In allen Fällen sind ältere Menschen häufiger betroffen als jüngere.

Verglichen mit Nichtbetroffenen ist die körperliche, psychische und soziale Lebensqualität von Myokardinfarkt- und Schlaganfall-Patienten deutlich vermindert.

Risikofaktoren der Atherosklerose

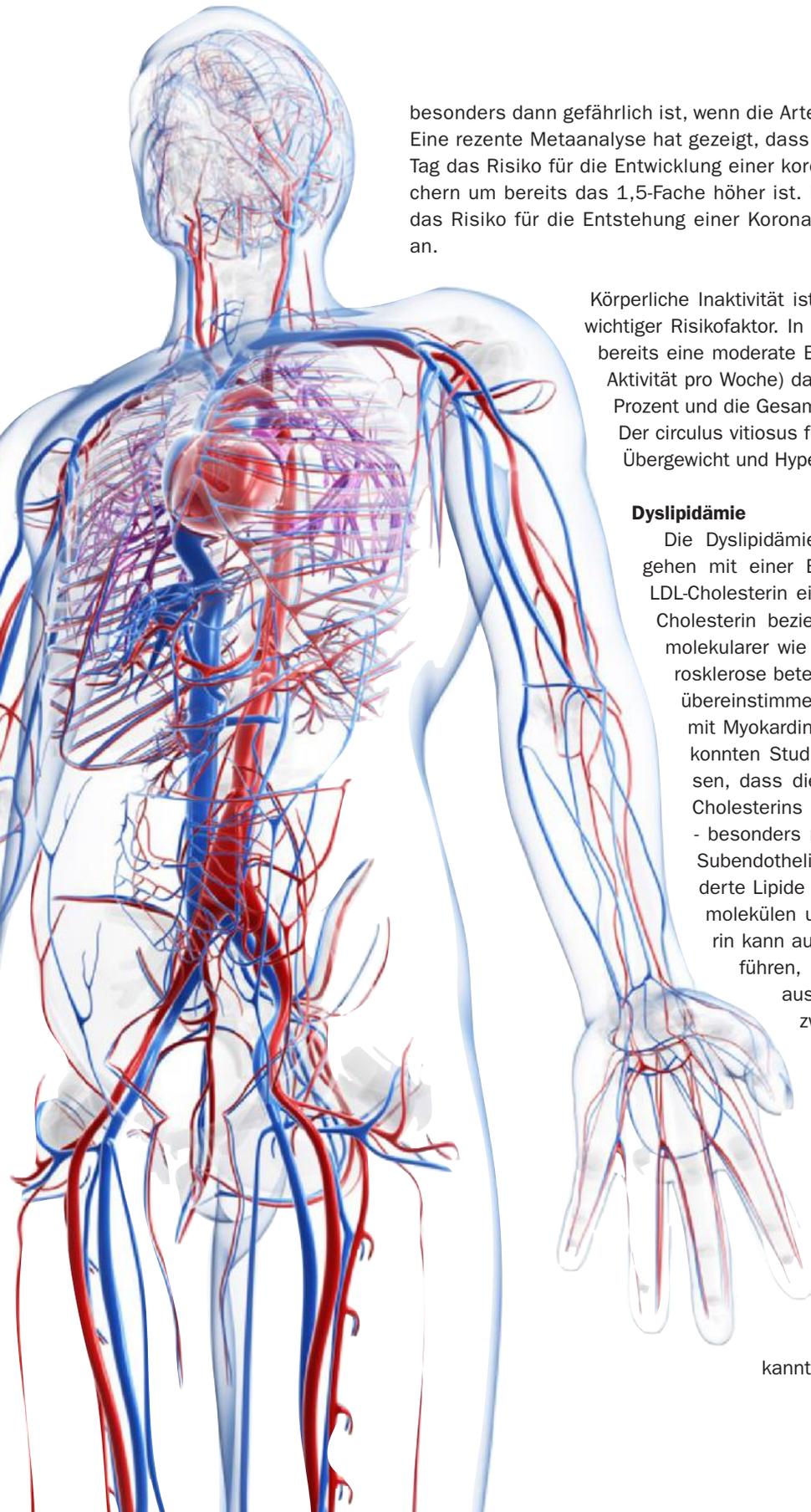
In den letzten Jahrzehnten konnte eine Vielzahl an Risikofaktoren identifiziert werden, die zum Teil möglicherweise auch kausal mit Atherosklerose in Zusammenhang stehen.

Lifestyle-Faktoren

Rauchen ist nach wie vor ein wesentlicher Risikofaktor. Nikotin und andere Chemikalien im Tabak können erwiesenermaßen zu vaskulären Schädigungen führen. Außerdem werden dadurch die Reaktivität der Thrombozyten, der Plasmafibrinogen-Spiegel und der Hämatokritwert erhöht, was die Viskosität des Blutes und damit das (Athero-)Thrombose-Risiko steigert. Rauchen führt außerdem zu einer HDL-Verringerung und LDL-Erhöhung. Nikotin selbst führt über die Hemmung der NO-Synthese zu einer Vasokonstriktion, die



© SPL picturedesk.com



besonders dann gefährlich ist, wenn die Arterien bereits atherosklerotisch stenosiert sind. Eine rezente Metaanalyse hat gezeigt, dass bei einem Konsum von nur einer Zigarette pro Tag das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit im Vergleich zu Nichtrauchern um bereits das 1,5-Fache höher ist. Beim Konsum von 20 Zigaretten täglich steigt das Risiko für die Entstehung einer Koronaren Herzkrankheit beinahe auf das Drei-Fache an.

Körperliche Inaktivität ist besonders für die Koronare Herzkrankheit ein wichtiger Risikofaktor. In neuesten Studien konnte gezeigt werden, dass bereits eine moderate Bewegungsaktivität (ein bis zwei Mal körperliche Aktivität pro Woche) das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um 40 Prozent und die Gesamtmortalität um fast 25 Prozent reduzieren kann. Der circulus vitiosus für die Entstehung der Atherosklerose wird durch Übergewicht und Hypertonie weiter angefeuert.

Dyslipidämie

Die Dyslipidämie und insbesondere die Hypercholesterinämie gehen mit einer Erhöhung der subendothelialen Aufnahme von LDL-Cholesterin einher. Es ist wissenschaftlich belegt, dass LDL-Cholesterin beziehungsweise das oxidierte LDL-Cholesterin auf molekularer wie zellulärer Ebene an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt ist. In epidemiologischen Studien zeigt sich übereinstimmend eine Korrelation des Serum LDL-Cholesterins mit Myokardinfarkt und kardiovaskulären Todesfällen. Weiters konnten Studien mit Mendel'scher Randomisierung nachweisen, dass die genetisch determinierte Regulation des LDL-Cholesterins mit klinischen kardiovaskulären Ereignissen - besonders mit dem Risiko für Myokardinfarkte - korreliert. Subendothelial abgelagertes LDL und vor allem oxidativ veränderte Lipide des LDL stimulieren die Bildung von Adhäsionsmolekülen und inflammatorischen Zytokinen. LDL-Cholesterin kann außerdem zu einer Inflammation der Arterienwand führen, indem es eine T-Zell-vermittelte Immunantwort auslöst. Dies verdeutlicht die enge Wechselwirkung zwischen Hypercholesterinämie und Entzündung. Obwohl auch Triglyzerid-reiche Lipoproteinen zunehmend eine nicht unwesentliche Wirkung in der Atherogenese zugeschrieben wird, ist deren pathogenetische Rolle noch nicht vollständig geklärt.

Eine besondere Form der Dyslipidämie ist die Familiäre Hypercholesterinämie. Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen sind die Ursache für Familiäre Hypercholesterinämie. Mittlerweile sind mehr als 1.700 verschiedene Mutationen im Gen des LDL-Rezeptors bekannt, die zu unterschiedlich starken Ausprägungen ►►

» der familiären Hypercholesterinämie führen und für rund 75 Prozent aller Erkrankungen verantwortlich sind. Die übrigen 25 Prozent aller Fälle von Familiärer Hypercholesterinämie werden durch Mutationen im Gen für Apolipoprotein B, PCSK9, LDL-Rezeptor-Adapter-Protein (LDLR-AP) sowie durch Mutationen in noch unbekanntem Genen verursacht. Die Vererbung erfolgt klassischerweise autosomal-dominant; Mutationen im LDLR-AP werden autosomal-rezessiv vererbt. Die Familiäre Hypercholesterinämie ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1:250 bis 1:200 eine der häufigsten monogenen Stoffwechselstörungen. Sie ist bedingt durch die reduzierte oder defekte Clearance von LDL vor allem durch eine Erhöhung von LDL-C im Serum gekennzeichnet (LDL-C bei Heterozygoten 190-450 mg/dl, bei Homozygoten >400 mg/dl). Diese wiederum ist die Ursache von frühzeitigen kardiovaskulären Ereignissen. Die Familiäre Hypercholesterinämie ist in Österreich stark unterdiagnostiziert. Geht man von einer Prävalenz von 1:200 aus, sind in Österreich bis zu 40.000 Personen betroffen.

Eine spezielle Rolle kommt dem Lipoprotein(a) zu. Es handelt sich hierbei um eine modifizierte Form von LDL-Cholesterin. Die Blutspiegel von Lipoprotein(a) sind genetisch bedingt, womit es zum

wichtigsten genetischen Risikofaktor der Atherosklerose zählt. Über die mechanistische Wirkungsweise ist nach wie vor wenig bekannt. Untersuchungen der letzten Jahre haben aber eine enge Verbindung oxidierter Phospholipide mit Lipoprotein(a) gezeigt. Diese könnten durch ihre proinflammatorische Aktivität wesentlich zur negativen Wirkung von Lipoprotein(a) beitragen. Eine weitere Möglichkeit ist, dass hohe Konzentrationen von Lipoprotein(a) mit Fibrin darin konkurrieren, sich an Plasminogen zu binden. Dadurch kommt es zu einer Störung der Fibrinolyse, was in weiterer Folge für eine Atherothrombose prädisponiert.

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie kann über einen Angiotensin II-vermittelten Mechanismus zu einer endothelialen Inflammation führen. Angiotensin II stimuliert Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen und Makrophagen dazu, pro-atherogene Mediatoren zu bilden. Zu diesen Mediatoren gehören u.a. proinflammatorische Zytokine, Chemokine, Superoxid-Anionen, prothrombotische Faktoren und Wachstumsfaktoren.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus führt zur Bildung von sogenannten advanced glycation endproducts (AGE; Endprodukte eine

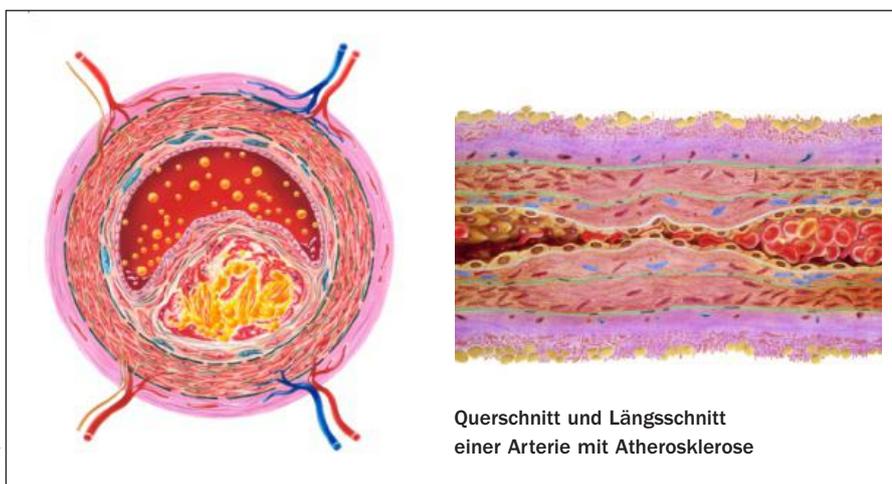
Glykolisierungsreaktion verschiedenster Moleküle), die die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen aus Endothelzellen erhöhen. Oxidativer Stress und reaktive O₂-Radikale, die bei der diabetischen Stoffwechsellage entstehen, verletzen direkt das Endothel und fördern so die Atherogenese.

Andere Risikofaktoren

Eine Hyperhomocysteinämie erhöht das Atherosklerose-Risiko nicht so stark wie die genannten Risikofaktoren. Sie kann durch eine Folsäureverminderung oder durch eine genetische Prädisposition entstehen. Der pathophysiologische Mechanismus ist unbekannt. Er könnte aber durch eine direkte endotheliale Schädigung, eine gesteigerte Stimulation von Monozyten und T-Zell-Rekrutierung, eine gesteigerte LDL-Aufnahme in Makrophagen und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen gekennzeichnet sein.

Ein hoher C-reaktives Protein-(CRP)-Spiegel kann die erhöhte Wahrscheinlichkeit ischämischer Ereignisse voraussagen. Er ist aktuell der wohl einzige Biomarker, der abseits von Parametern des Lipidstoffwechsels und dem HbA_{1c} im klinischen Alltag zur Anwendung kommt. Das high sensitivity C-reaktive Protein (hsCRP) ist mittlerweile weitgehend obsolet, da das routinemäßig bestimmte CRP eine ähnlich gute Sensitivität aufweist. Genetische Randomisierungsstudien haben gezeigt, dass das CRP selbst in keinem kausalen Zusammenhang mit der Entstehung oder Progression der Atherosklerose steht. Es kann jedoch ein nützlicher Biomarker für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sein. So kann bereits ein geringfügig erhöhtes CRP ein erhöhtes Risiko für eine atherosklerotische Plaque-Ruptur anzeigen, ebenso wie eine ablaufende Plaque-Ulzeration oder Thrombose.

Die rasche Entwicklung einer koronaren Atherosklerose wird oft nach ei- »



Querschnitt und Längsschnitt einer Arterie mit Atherosklerose

ner Herztransplantation beobachtet, sie hängt wahrscheinlich mit einer durch das Immunsystem vermittelten endothelialen Schädigung zusammen. Eine koronare Atherosklerose kann auch nach (thorakaler) Strahlentherapie beziehungsweise einer systemischen antineoplastischen Chemotherapie beobachtet werden. Sie ist wahrscheinlich das Ergebnis einer durch die Strahlung beziehungsweise durch die Zytostatika induzierten endothelialen Schädigung. Auch der Einsatz von neuen adjuvanten Therapien in der Onkologie und das damit verbundene längere Überleben von onkologischen Patienten werden sich möglicherweise auf das individuelle Atheroskleroserisiko auswirken.

Pathogenese

Intima-Schädigung

Bereits in den 1970er Jahren hat der amerikanische Pathologe Russell Ross die "Response to injury"-Hypothese propagiert: Demnach lösen winzige Verletzungen der aus einer Endothelzellschicht bestehenden Intima das atherosklerotische Geschehen aus, das mit einer Entzündung einhergeht. Diese Verletzungen können viele Ursachen wie Bluthochdruck, Zirkulationsstörungen an Prädilektionsstellen oder Schädigungen durch Ablagerungen haben.

Die entzündliche Phase

Die gegenwärtigen Auffassungen der Pathogenese der Atherosklerose beschreiben eine chronische Veränderung der Intima, die von Lipidablagerungen und Immunzellen geleitet wird. Die Schädigung der Intima – speziell des Endothels –, führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit von Lipoproteinen aus dem Blut und in der Folge zur erhöhten Ablagerung von LDL und deren Retention in der Intima. Der Schritt von einem passiven Influx von Lipoproteinen in die Intima zu einem aktiven Krankheitsprozess wird durch die Reaktion der Endothelzellen auf minimal oxidierte Lipoproteine bestimmt. Einerseits hemmen die oxidierten Lipoproteine die Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion in den Endothelzellen, wobei die vasodilatatorische Wirkung von NO wegfällt; andererseits werden Endothelzellen durch oxidierte Lipoproteine angeregt, Monozyten aus dem Blut anzulocken. Zusätzlich löst die Ansammlung von subendotheliale LDL und dessen Oxidation durch enzymatische (Myeloperoxidase und Lipoxigenase) aber auch nicht-enzymatische Mechanismen eine entzündliche Reaktion aus. Durch das oxidierte LDL werden die Endothelzellen zur Expression von Leukozyten-Adhäsionsmolekülen und Chemokinen wie CCL2 und CCL5 aktiviert. Die angelockten Leukozyten binden an das Endothel und wandern aufgrund der Chemoki-

ne in die Intima. In weiterer Folge kommt es zur erhöhten Endothelpermeabilität sowie zur Produktion weiterer Chemokine wie etwa Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) durch aktivierte Endothelzellen, welche die Monozyten-Attraktion fördern. Endothelzellen können aber auch durch die zusätzliche Expression von Adhäsionsmolekülen die Bindung von Monozyten verstärken.

Adhäsionsmoleküle, die eine erhöhte Bindungsaffinität von Leukozyten an die Intima gewährleisten, stammen hauptsächlich aus zwei Familien. Die Gruppe der Selektine stellt den ersten Kontakt zwischen Endothel und Leukozyten her, wobei die P-Selektine besonders bei atherosklerotischen Läsionen vorkommen. Adhäsionsmoleküle aus der Immunglobulin-Familie können eine dauerhafte Adhäsion von Leukozyten verursachen. Dieses bindet spezifisch jene Arten von Leukozyten, die fast ausschließlich an atherosklerotischen Läsionen zu finden sind: Monozyten und T-Lymphozyten. Nach dem Durchtritt von Monozyten durch das Endothel differenzieren sie unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren zu Makrophagen; zum Teil proliferieren sie. Die Makrophagen produzieren in der Folge Zytokine wie den Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1, die daraufhin die Entzündungsreaktion verstärken.

Im weiteren Verlauf werden die glatten Muskelzellen in der Tunica media stimuliert, in die Intima zu migrieren und proliferieren. Die glatten Muskelzellen produzieren dafür extrazelluläre Matrixmoleküle, welche die Entwicklung der fibrösen Kappe auf der Plaque-Oberfläche fördert. An den Rändern der Plaques sammeln sich T-Lymphozyten, Mastzellen und Makrophagen an, die proinflammatorische Mediatoren produzieren, welche im weiteren Verlauf die Randgebiete weiter abschwächen. Während die Läsion sich entwickelt, entwickeln sich im Bereich unterhalb der Kappe nekrotisches Material und Lipidgefüllte Schaumzellen. Plaque-Thrombosen ent-



» stehen aufgrund von Plaquerissen und Freilegung von Plaqueinhalt in die Blutbahn.

Die Schaumzellbildung

Die Akkumulation von Makrophagen in der Intima kann zunächst als Schutzreaktion betrachtet werden, die der Entsorgung von abgelagerten Lipoproteinen und abgestorbenen Zellen dient. Während jedoch zunehmend Makrophagen in die entstehenden Läsionen rekrutiert werden, sind sie die Voraussetzung für das weitere Voranschreiten der Atherosklerose. Makrophagen besitzen sogenannte Scavenger-Rezeptoren, die oxidierte Lipoproteine binden können und in weiterer Folge deren Internalisierung vermitteln. Dies führt zur Bildung von Schaumzellen, die oxidierte Lipoproteine unkontrolliert aufnehmen, da Scavenger-Rezeptoren – im Unterschied zu LDL-Rezeptoren – nicht herabreguliert werden können. Neben deren Aufnahme durch Scavenger-Rezeptoren induzieren oxidierte Lipoproteine auch durch zusätzliche Bindung an Toll-like-Rezeptoren eine Entzündungsantwort in Makrophagen, die zur Sekretion weiterer Chemokine wie zum Beispiel IL-8 führt. Man spricht dabei von einer sterilen Entzündung. Als Folge der Makrophagenaktivierung wird auch ein intrazellulärer Komplex, das sogenannte Inflammasom, aktiviert, das eingelagerte Cholesterinkristalle als Folge der Schaumzellbildung erkennt und die Bildung und Sekretion des pro-inflammatorischen Moleküles Interleukin-1 β vermittelt. Die zentrale Rolle von IL-1 β in der Atherogenese konnte vor kurzem in der CANTOS-Studie gezeigt werden.

Auch glatte Muskelzellen können zu Schaumzellen mutieren, wenn sie aktiviert werden. Deren Wanderung von der Media durch Chemotaktine wie Platelet Derived Growth Factor (PDGF) führt zur Akkumulation von glatten Muskelzellen in der Intima, zur Expressierung von Scavenger-Rezeptoren und Aufnahme von oxidierten Lipoproteinen. Die mit Lipiden gefüllten Schaumzellen machen einen

Prozess durch, bei dem die Zellen selbst absterben, der lipidhaltige Zellinhalt austritt, und die Entzündungsreaktion weiter anheizt. Es bildet sich eine zellarme Nekrosezone, die zur Entstehung vulnerabler beziehungsweise instabiler Plaques führen kann.

Die Rolle von Lymphozyten

Neben Makrophagen haben vor allem T-Lymphozyten eine wesentliche Rolle bei der Entzündungsreaktion in atherosklerotischen Läsionen. Vor allem IFN γ -sezernierende Typ I T-Helfer-Zellen treiben die Entstehung und das Fortschreiten der Atherosklerose bis hin zur Plaqueruptur voran, während deren Effekt durch regulatorische T Zellen gehemmt wird. Eine Reihe von Antigenen, die von diesen T-Zellen erkannt werden, stehen zur Diskussion, wobei vor allem veränderte LDL-Strukturen hierbei besonders hervorzuheben sind. Obwohl B-Zellen üblicherweise nicht in der Intima von atherosklerotisch veränderten Gefäßen nachweisbar sind, scheinen auch diese – möglicherweise durch die Produktion von spezifischen Antikörpern – pro- und anti-atherogene Effekte zu besitzen.

Die Stabilisierung der Läsion

Die Makrophagen spielen nicht nur bei der Aufnahme von oxidierten Lipiden eine Rolle, sondern auch beim proliferativen Aspekt der arteriosklerotischen Läsion. Durch die Produktion von potenten Wachstumsfaktoren – besonders von PDGF, TGF- β und TNF- α – sind Makrophagen indirekt für die fibroproliferative Entwicklung der Läsion verantwortlich. Wachstumsfaktoren führen zur Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima. Sobald sich die glatten Muskelzellen in der Intima befinden, synthetisieren sie neben modifizierten Lipoproteinen eine extrazelluläre Matrix. Die Produktion von Kollagen Typ I, III, und später IV und V, von elastischen Fasern und Proteoglykanen, führt zur Stabilisierung der Läsion und zur Fibrose. Die Stabilisierung des Plaques geschieht nicht nur durch die Produktion

von extrazellulärer Matrix, sondern auch durch eine kontinuierliche Modifikation von Matrix-Komponenten, die durch die glatten Muskelzellen über die Zelloberflächen-Rezeptoren geregelt wird.

Die Atherothrombose

Atherosklerotische Plaques können stabil oder instabil sein. Stabile Plaques können sich zurückbilden, unverändert bleiben oder sie wachsen über mehrere Dekaden langsam, bis sie eine Stenose oder einen Gefäßverschluss verursachen. Instabile Plaques sind besonders anfällig für spontane Erosionen, Fissuren oder Rupturen und verursachen häufig Krankheitsbilder wie eine akute Atherothrombose beziehungsweise eine Embolie im Endstromgebiet, lange bevor sie eine klinisch signifikante Stenose verursachen.

Die Stabilität des Plaques hängt von vielen Faktoren ab: von der Zusammensetzung des Plaques (relativer Anteil von Lipiden, inflammatorischen Zellen, glatten Gefäßmuskelzellen, Bindegewebe und Thrombus), der Wandspannung (Ermüdung der fibrösen Kappe), der Größe und Lokalisation des Lipidkerns und der Konfiguration der Plaque im Verhältnis zum Blutstrom. Eine Einblutung in Plaques kann durch die Beeinflussung der Wachstumsgeschwindigkeit und der Lipidablagerung eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von einem stabilen in einen instabilen Plaque spielen. Ein instabiler Plaque weist einen hohen Makrophagenanteil auf, einen dicken Lipidkern und eine dünne fibröse Kappe; diese engen das Gefäßlumen - wenn überhaupt - zu weniger als 50 Prozent ein und neigen häufig dazu, unvorhersehbar zu rupturieren. Plaques mit niedrigem Rupturrisiko haben häufig eine dickere Kappe und enthalten weniger Lipide; sie engen das Gefäßlumen mehr als 50 Prozent ein und können unter anderem zu dem klinischen Bild einer stabilen Angina pectoris führen.

Die Härte der fibrösen Kappe des Plaques und seine Widerstandsfähigkeit

gegenüber einer Ruptur hängen vom relativen Gleichgewicht zwischen der Ablagerung und dem Abbau von Kollagen ab. Die Plaque-Ruptur schließt die Sekretion von Metalloproteinasen, Cathepsinen und Kollagenasen durch aktivierte Makrophagen ein. Diese Enzyme verdauen die fibröse Kappe besonders an deren Enden und verursachen eine Verdünnung der Kappe und schließlich die Ruptur. Auch T-Zellen in den Plaques tragen durch die Sekretion von IFN γ dazu bei. Zytokine inhibieren glatte Gefäßmuskelnzellen bei der Synthese und Ablagerung von Kollagen, welches normalerweise die Stabilität von Plaques verstärkt.

Sobald ein Plaque rupturiert, werden Plaqueinhalte in den zirkulierenden Blutstrom freigesetzt und lösen thrombotische Verschlüsse aus. Makrophagen stimulieren ebenfalls thrombotische Prozesse, weil sie Gewebefaktor (tissue factor) enthalten, der die Thrombinbildung in vivo fördert. Das Resultat der Plaque-Ruptur führt in letzter Konsequenz zur akuten klinischen Manifestation, bei der die arterielle Blutversorgung und damit die Sauerstoffversorgung eines Organs blockiert beziehungsweise reduziert wird.

Präventive Maßnahmen

Die wichtigsten präventiven Maßnahmen bestehen in erster Linie im frühzeitigen Erfassen und Ausschalten von möglichen Risikofaktoren. Die wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren umfassen dabei die absolute Nikotinkarenz, ballaststoffreiche Ernährung, körperliche Aktivität, normales Körpergewicht, sowie eine frühzeitige konsequente Blutdruckeinstellung (siehe Tab. 1).

Ein besonders wichtiger und modulierbarer Risikofaktor ist die Dyslipidämie. Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen hier die Änderung von Lifestyle-Faktoren beziehungsweise - falls dies nicht ausreicht - die medikamentöse Therapie. Die wohl am besten untersuchte Diät ist die mediterrane. Zahlreiche große epidemiologische Un-

Behandlungsziele für die kardiovaskuläre Risikoprävention*

Risikofaktor	Empfohlene Maßnahme
Rauchen	Absolute Nikotinkarenz
Ernährung	Gesunde Ernährung mit wenig gesättigten Fettsäuren und reich an Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Fisch.
Körperliche Aktivität	2.5-5 h moderate körperliche Aktivität pro Woche
Körpergewicht	BMI 20-25; Bauchumfang Männer <94cm, Bauchumfang Frauen <80cm
Blutdruck	<140/90 mmHg
Diabetes	HbA1c: <7%

*nach den 2016 ESC/EAS Guidelines für das Management von Dyslipidämie

Tab. 1

Risikoabschätzung mit LDL-Zielbereich*

Risiko	Empfohlene Maßnahme
Sehr hohes Risiko	LDL < 70mg/dL (<1,8 mmol/L)
Hohes Risiko	LDL < 100 mg/dL (<2,6 mmol/L)
Moderates bis niedriges Risiko	LDL < 115 mg/dL (<3,0 mmol/L)

*nach den 2016 ESC/EAS Guidelines für das Management von Dyslipidämie

Tab. 2

tersuchungen haben gezeigt, dass die mediterrane Diät nicht nur das Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisiko, sondern auch die Gesamtmortalität senkt.

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos gibt es mittlerweile zahlreiche Kalkulatoren, deren Daten auf großen Meta-Analysen beruhen und die auch häufig online zur Verfügung stehen. Eines der am häufigsten in Europa angewendeten Risikomodelle ist das SCORE-System (Systemic Coronary Risk Estimation; <http://www.heartscore.org>). Es hat den Vorteil, dass es auf länderspezifische Daten adjustierbar ist. Im anglo-amerikanischen Raum wird in erster Linie der Framingham Risk-Score zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos angewandt. Allen Rechenmodellen ist jedoch gemeinsam, dass Personen mit:

- früherem kardiovaskulärem Ereignis
- Typ I- oder Typ II- Diabetes
- hohem individuellem Level an Risikofaktoren
- chronischer Niereninsuffizienz

ein hohes bis sehr hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis und ein umgekehrtes aktives individuelles Risikomanagement benötigen. Dies schließt häufig eine Therapie mit Lipidsenkern mit ein, wobei der Richtwert das nüchtern gemessene LDL-Cholesterin darstellt (Tab. 2).

Behandlung

Zur Behandlung der Dyslipidämie stehen Arzneimittel mit unterschiedlichen Angriffspunkten zur Verfügung. Die wichtigste Gruppe stellen immer noch die HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine). Sie hemmen die Eigenproduktion von Cholesterin und fördern durch vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren die Aufnahme von LDL-Cholesterin in Körperzellen. Dadurch sinkt der Cholesterinspiegel im Blut. Als Folge der Hemmung wird die Leberzelle gezwungen, aus dem Blut mehr LDL-Cholesterin aufzunehmen, um den körpereigenen Bedarf an Cholesterin zu decken. Damit kann das LDL-Cholesterin

►► lesterin dosisabhängig um bis zu 55 Prozent gesenkt werden. Dies reicht in Kombination mit einer Änderung der Lifestyle-Faktoren häufig aus, um den gewünschten Zielbereich zu erreichen. Darüber hinaus haben Statine pleiotrope Effekte: Sie wirken antiinflammatorisch, Plaque-stabilisierend, steigern die Revaskularisierung und hemmen die Plättchenaggregation. Andere medikamentöse Möglichkeiten (bei Statin-Unverträglichkeit) sind Fibrate und Colestyramin. Ein erst seit kurzem zugelassener Wirkstoff ist das Ezetimib, ein im Darm wirkender, selektiver Cholesterin-Wiederaufnahmehemmer.

Neue therapeutische Ansätze

Das Enzym PCSK9 ist ein von den Hepatozyten sezerniertes Protein, das an der Regulierung der LDL-Rezeptoranzahl beteiligt ist. Die Neutralisation von PCSK9 mit einem monoklonalen Antikörper führt zu einer gesteigerten Verfügbarkeit von LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche für die Aufnahme

von LDL-Partikel aus dem Blut. Da der Serumspiegel von LDL-Cholesterin zum großen Teil von der Zahl der LDL-Rezeptoren abhängt, verursachen PCSK9-Antikörper eine drastische Reduktion des LDL-Cholesterins im Blut. Weil Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, Patienten mit Statin-Intoleranz oder kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit einer derzeitigen Standardtherapie häufig nicht die ihnen empfohlenen LDL-Zielwerte erreichen, besteht bei diesen Personen ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Einen anderen völlig neuen Weg hat das Team rund um Paul Ridker und Peter Libby von der Harvard Medical School beschritten. Sie haben die Entzündungsreaktion im Rahmen der Atherosklerose als neuen therapeutischen Angriffspunkt gewählt. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (CANTOS-Studie) mit mehr als 10.000 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Inhibierung von

Interleukin-1 β mit einem monoklonalen Antikörper bei Hochrisikopatienten innerhalb von fünf Jahren kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Damit konnte zum ersten Mal ein kausaler Zusammenhang zwischen Entzündung und der Koronaren Herzkrankheit hergestellt werden und ein „Proof of Concept“ von zahlreichen experimentellen Untersuchungen erzielt werden. In einer Folgestudie soll untersucht werden, ob die wöchentliche Gabe von 20mg Methotrexat ebenfalls eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bewirken kann. Damit stellt die Entzündung einen neuen zusätzlichen therapeutischen Angriffspunkt dar, der die Behandlung der Atherosklerose revolutionieren könnte. ◀◀

**) Univ. Prof. Christoph J. Binder und Florian J. Mayer; beide: Klinisches Institut für Labormedizin der Medizinischen Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, Leitstelle 5H, 1090 Wien, Tel.: 01/40400/73755, E-Mail: christoph.binder@meduniwien.ac.at*

Wissen in brillanter Qualität

www.aerztezeitung.at

