

# Aktualisierte Hinweise zur Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit

Gerd Assmann

**D**ie Fortschritte in der Herzkreislauf-Forschung und eine Vielzahl neuer klinischer und epidemiologischer Daten zum Bedingungsgefüge und zur Prävention von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen haben den „International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease“ und die Europäische Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) veranlaßt, die 1988 veröffentlichten Vorschläge zu aktualisieren und in praktische Therapiehinweise umzusetzen (1). Dabei wird herausgestellt, jeden Risikofaktor nicht isoliert, sondern unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos zu werten.

## Risikofaktoren als Ursachen der koronaren Herzkrankheit

Die Beurteilung, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und der koronaren Herzkrankheit (KHK) auch eine kausale Beziehung widerspiegelt, basiert auf verschiedenen Kriterien. Zu diesen gehören – nach Ausschluß von Zufall, Bias und Confounding – die Stärke der Beziehung, ausgedrückt durch das relative Risiko sowie die biologische Plausibilität. Darunter versteht man das Aufzeigen glaubhafter Mechanismen, die erklären,

wie der Risikofaktor zur Pathogenese der Erkrankung beiträgt. Der Zusammenhang sollte in verschiedenen Studien und Populationen bestätigt sein. Durch prospektive Studien sollte gesichert sein, daß der Risikofaktor vor dem Ausbruch der Erkrankung auftritt. Für die Kausalität eines Risikofaktors spricht weiterhin die Bestätigung des Zusammenhangs durch randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien und Tierversuche. Auch das Auffinden einer Dosis-Wirkungs-Beziehung spricht für die Kausalität einer Beziehung.

Gemäß dieser Kriterien sind erhöhte Plasmacholesterinwerte, das Zigarettenrauchen, der Bluthoch-

Prof. Dr. Gerd Assmann, Münster, Sprecher der Nationalen Cholesterin Initiative und Geschäftsführender Direktor des Institutes für Arterioskleroseforschung an der Universität Münster

Prof. Dr. Aloys Berg, Freiburg, Mitglied der Sektion Rehabilitation und Behindertensport des Deutschen Sportärztebundes

Prof. Dr. Dr. F. Bidlingmaier, Bonn, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie

Prof. Dr. Dr. h. c. Hans Klaus Breddin, Frankfurt, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung

Prof. Dr. Günter Breithardt, Münster, Mitglied der Kommission für Klinische Kardiologie und des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung, Mitglied des Vorstandes der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie

Prof. Dr. Hans-Dieter Faulhaber, Berlin, Abteilung Nephrologie, Hypertensiologie und ihre Genetik, Franz-Volhard-Klinik am Max-Delbrück-Centrum, Freie Universität Berlin

Dr. Hans von Frankenberg, Karlsruhe

Prof. Dr. Ulrich Gleichmann, Bad Oeynhausen, Direktor der Kardiologischen Klinik, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen

Prof. Dr. Max Halhuber, Bad Berleburg, Ehrenmitglied des Vorstandes der Deutschen Herzstiftung

Prof. Dr. Markolf Hanefeld, Dresden, Präsident der Sächsischen Gesellschaft für Stoffwechsellkrankheiten und Endokrinopathien, Mitglied des Council on Atherosclerosis der ISFC

Prof. Dr. Klaus Held, Göttingen, erster Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen

Prof. Dr. Werner Jaroß, Dresden, Direktor des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus“

Prof. Dr. Ulrich Keil, Bochum, Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Hochdruckliga, Vorsitzender der Sektion Nationales Blutdruck-Programm der Deutschen Hochdruckliga, Mitglied des Expert Advisory Panel on Cardiovascular Diseases der WHO

Prof. Dr. Jürgen Kruse-Jarres, Stuttgart, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin

Dr. Helmut Oberritter, Frankfurt, Wissenschaftlicher Leiter der Deutschen Gesellschaft für Ernährung

Prof. Dr. Volker Pudiel, Göttingen, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Ernährung

Prof. Dr. Hans-Eckard Schaefer, Freiburg, stellvertretender Präsident der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, Geschäftsführender Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Freiburg

Prof. Dr. H.-P. Schuster, Hildesheim, Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. Heinrich Wieland, Freiburg, Direktor der Abteilung Klinische Chemie der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik

Die Unterzeichner vertreten ihre eigene Meinung, sie unterzeichnen nicht für die angegebenen Gesellschaften.

druck, der Diabetes mellitus, eine an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin reiche Ernährung und inaktive Lebensweise als kausale Faktoren für die KHK anzusehen. Sie beeinflussen erheblich das Risiko, sind in der Bevölkerung weit verbreitet und der Prävention oder Behandlung zugänglich. Darüber hinaus wird heute von den meisten Fachleuten ein niedriger HDL-Cholesterinwert als zusätzlicher kausaler Faktor angesehen.

### Strategien der Prävention

Es werden drei sich ergänzende Vorgehensweisen zur Prävention der KHK durch Abbau von Risikofaktoren beschrieben. Beibehalten wurden in Übereinstimmung mit den Vorschlägen des Expertenkomitees der Weltgesundheitsorganisation von 1982 die Differenzierung in eine „Bevölkerungsstrategie“ und eine „Hochrisikostrategie“. Als Bestandteil der Hochrisikostrategie spielt die „Strategie zur Sekundärprävention“ eine besondere Rolle.

► Im Rahmen der „Bevölkerungsstrategie“ soll durch aufklärende Maßnahmen das Gesundheitsverhalten verbessert und dadurch in der Gesamtbevölkerung eine Abnahme des kardiovaskulären Risikos erreicht werden. Die Hinweise sind auf gesündere Lebensführung ausgerichtet. Das bedeutet Abbau vermeidbarer Risikofaktoren wie Nikotinabusus, ungeeignete traditionelle Ernährungsgewohnheiten, zu geringe körperliche Aktivität und Übergewicht, die Ausdruck in erhöhten Werten von Plasmacholesterin und Blutdruck finden.

► Die „Hochrisikostrategie“ beinhaltet die Identifikation besonders gefährdeter Einzelpersonen, die einer wirksamen, auf die Reduktion von Risikofaktoren ausgerichteten Therapie zugeführt werden, um damit das individuelle kardiovaskuläre Risiko zu verringern.

► Die „Strategie zur Sekundärprävention“ soll Progression und Komplikationen einer bereits manifesten symptomatischen KHK beeinflussen. Dieser Punkt wurde besonders herausgestellt, da seit Erscheinen der ersten EAS-Vorgaben im Jahr 1988 Ergebnisse vieler Untersu-

Beeinflussbare Risikofaktoren	Andere Merkmale
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Plasmalipide und Lipoproteine</li> <li>● Zigarettenrauchen</li> <li>● Bluthochdruck</li> <li>● Diabetes mellitus</li> <li>● Übergewicht</li> <li>● körperliche Inaktivität</li> <li>● erhöhte Fibrinogenkonzentration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● positive Familienanamnese von KHK</li> <li>● männliches Geschlecht</li> <li>● junges Alter bei Risikofaktorerkennung oder Krankheitsmanifestation</li> </ul>

chungen übereinstimmend gezeigt haben, daß durch eine konsequente Behandlung von Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt überlebt haben beziehungsweise Zeichen einer manifesten KHK aufweisen, ein Fortschreiten der Erkrankung und das Risiko für weitere kardiale Ereignisse begrenzt werden können. In koronarangiographisch kontrollierten klinischen Studien wurde nach einer konsequenten Senkung des LDL-Cholesterin nicht nur eine Verlangsamung der Progression, sondern auch eine Regression bestehender atherosklerotischer Plaques beobachtet.

Bedingt durch die multifaktorielle Genese der KHK wird das Ausmaß des individuellen Gesamtrisikos eines Patienten durch die Zahl und den Schweregrad der vorliegenden kardiovaskulär relevanten Faktoren bestimmt (Tabelle 1). Die neuen Vorschläge weisen deshalb deutlich darauf hin, daß für eine effektive Prävention allen beeinflussbaren Risikofaktoren Aufmerksamkeit zu widmen ist. Die fundierte klinische Beurteilung des kardiovaskulären Risikos eines Patienten ist notwendig für die Prognose sowie die Festlegung der angemessenen Zielwerte für die Behandlung und die Auswahl der geeigneten Therapie. Im Rahmen dieses präventiven Gesamtkonzeptes wird im folgenden speziell auf die Erkennung und Behandlung der Hyperlipidämien eingegangen.

### Risikofaktor Nummer 1: Hyperlipidämie

Eine hohe Plasmacholesterinkonzentration aufgrund einer Erhöhung des LDL-Cholesterinspiegels

ist ein kausaler Faktor für die KHK. Erhöhte Lipidspiegel (Cholesterin >5,2 mmol/l [ $>200$  mg/dl], Triglyzeride >2,3 mmol/l [ $>200$  mg/dl]) sollten auch unter Berücksichtigung der HDL-Cholesterinkonzentration beurteilt werden. Eine Hyperlipidämie erfordert eine konsequentere Therapie, wenn HDL-Cholesterin <0,9 mmol/l (35 mg/dl) bei Männern beziehungsweise <1,1 mmol/l (45 mg/dl) bei Frauen gemessen werden.

Von einem hohen Risiko ist ferner auszugehen bei einem Plasmacholesterin/HDL Cholesterin Quotienten >5, insbesondere, wenn gleichzeitig die Plasmatriglyzeridspiegel erhöht sind ([ $>2,3$  mmol/l] [ $>200$  mg/dl]).

Sofern Verdacht auf eine familiäre Hyperlipidämie vorliegt, ist aus prognostischen und therapeutischen Gründen eine möglichst präzise Diagnose erforderlich.

### Nur differenziertes Lipidprofil aussagefähig

Die Cholesterinmessung ist ein essentieller Bestandteil der Risiko- beurteilung. Ohne diese Messung würden viele Risikopatienten, zum Beispiel mit schweren familiären Hyperlipidämien, nicht entdeckt werden. Solche Hyperlipidämien, deren Behandlung aufgrund ihres sehr hohen Risikos obligatorisch ist, sind aus klinischer Sicht keineswegs selten.

Bei der Risikobeurteilung ist die Messung des Nüchternserumcholesterinspiegels allein weniger informativ als das differenzierte Lipidprofil, das eine Messung der Gesamtcholesterin-, Triglyzerid- und HDL-Cholesterin-Konzentrationen nach 14stündiger Nahrungskarenz umfaßt. Das

Tabelle 2: Zielwerte für Plasmacholesterin und LDL-Cholesterin

Gesamtrisiko	Zielwerte			
	Reduziere Plasmacholesterin auf:		Reduziere LDL-Cholesterin auf:	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
<b>Leicht erhöhtes Risiko:</b> zum Beispiel - Cholesterin vor Behandlung 5,2–7,8 mmol/l (200–300 mg/dl) - keine weiteren Risikofaktoren - Plasmacholesterin/HDL-Cholesterin Verhältnis 4,5–5,0	5–6	195–230	4–4,5	155–175
<b>Mäßig erhöhtes Risiko:</b> zum Beispiel - Cholesterin vor Behandlung 5,2–7,8 mmol/l (200–300 mg/dl) und ein weiterer Risikofaktor oder gleichzeitig HDL-Cholesterin < 0,9 mmol/l (<35 mg/dl)	5	195	3,5–4	135–155
<b>hohes Risiko:</b> zum Beispiel - koronare oder periphere vaskuläre Erkrankung oder familiäre Hypercholesterinämie oder Plasmacholesterin >7,8 mmol/l (300 mg/dl) oder Plasmacholesterin 5,2–7,8 mmol/l (200–300 mg/dl) und zwei weitere Risikofaktoren oder Plasmacholesterin 5,2–7,8 mmol/l (200–300 mg/dl) und ein ausgeprägter weiterer Risikofaktor	4,5–5	175–195	3–3,5	115–135

**Anmerkung:** Triglyzeridzielwerte liegen nicht fest: Richtwert 2,3 mmol/l (200 mg/dl). Die Zielwerte für die lipidsenkende Therapie hängen vom Gesamtrisiko des Patienten ab. Eine intensive Behandlung der Hyperlipidämie ist zum Beispiel bei Patienten angezeigt, bei denen eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt oder mehrere Risikofaktoren; eine lipidsenkende Kost und vermehrte körperliche Aktivität können bei Patienten mit mäßiger Hypercholesterinämie ohne weitere Risikofaktoren ausreichend sein.

LDL-Cholesterin wird, sofern Triglyzeride <4,6 mmol/l (<400 mg/dl), darauf nach der Friedewald-Formel berechnet (Maß der Lipidfraktionen – mg/dl):

$$\text{LDL-Cholesterin} = \frac{\text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - \frac{\text{Triglyzeride}}{5}}$$

Die Kosten einer eventuellen medikamentösen Behandlung übertreffen die Kosten der Laboruntersuchungen bei weitem. Daher fallen die zusätzlichen Kosten für die Erhebung des differenzierten Lipidprofils, das die Festlegung von Zielwerten für die Behandlung von Hochrisikopatienten erleichtert, gegenüber den Gesamtkosten der Prävention kaum

ins Gewicht. Deshalb sollte ein differenziertes Lipidprofil möglichst bei allen Erwachsenen erhoben werden.

Das differenzierte Lipidprofil sollte jedoch obligatorisch sein bei

- manifester KHK
- einem Gesamtcholesterin >6,2 mmol/l (>250 mg/dl)
- wenn zusätzlich zu einem Gesamtcholesterin >5,2 mmol/l (>200 mg/dl) ein weiterer Risikofaktor vorliegt wie zum Beispiel bei Diabetes mellitus und Bluthochdruck oder
- wenn eine medikamentöse lipidsenkende Behandlung erwogen wird.

Der Diagnose einer Hyperlipidämie sollten mindestens zwei vonein-

ander unabhängige Messungen des differenzierten Lipidprofils zugrundeliegen.

### Cholesterin-Zielwerte vom individuellen Risikoprofil abhängig

Fettstoffwechselstörungen können primären oder sekundären Ursprungs sein. Zunächst sollte nach erkennbaren Ursachen einer sekundären Hypercholesterinämie wie beispielsweise Hypothyreose, Diabetes mellitus, Alkoholabusus oder Medikamente gesucht werden. Wenn diese Ursachen durch Behandlung der

**Tabelle 3: Behandlung der Hypercholesterinämie**

Behandlungsgrenzen	Basistherapie:	Medikamente	Kontrolluntersuchungen
Plasma-cholesterin 5,2–6,2 mmol/l LDL-Cholesterin 3,5–4,5 mmol/l Cholesterin 135–175 mg/dl	Die Hypercholesterinämie wird zunächst durch die Korrektur des Übergewichts, die Empfehlung einer lipidsenkenden Kost, vermehrter körperlicher Aktivität und Beseitigung der zugrundeliegenden Ursachen behandelt.  Erfolgreich in den allermeisten Fällen. Liegt bei dem Patienten ein erhöhtes Risiko vor, sollte eine einmalige diätetische Beratung erfolgen. Liegt bei dem Patienten ein erhöhtes Risiko vor, sollten regelmäßig Kontrolluntersuchungen und, falls notwendig, weitere Beratungen erfolgen.	Eine medikamentöse Therapie sollte immer auf dem LDL-Cholesterinwert basieren.  Selten erforderlich, ggfs. bei Patienten mit KHK oder erhöhtem Risiko, wenn therapeutische Zielwerte nach längerem Behandlungsversuch mit konservativen Methoden nicht erreicht werden.	Bei mäßig erhöhtem Gesamtrisiko: Nachuntersuchung jüngerer Patienten nach fünf Jahren, bei älteren Patienten jährlich.
Plasma-cholesterin 6,5–7,8 mmol/l LDL-Cholesterin 4,5–5,5 mmol/l Cholesterin 175–215 mg/dl	Erfolgreich in den meisten Fällen. Diätberatung, Kontrolluntersuchung nach drei Monaten, falls erforderlich wiederholte Beratung, möglichst durch eine/n Ernährungsberater/in.	Ggfs. bei Patienten mit KHK oder erhöhtem Risiko nach drei- bis sechsmonatigem Behandlungsversuch mit der Basistherapie. Anwendung von HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, Ionenaustauschharzen oder Fibraten.	Anfangs alle 2–3 Monate, später 6–12 Monate.
Plasma-cholesterin >7,8 mmol/l LDL-Cholesterin >300 mg/dl Cholesterin >5,5 mmol/l Cholesterin >215 mg/dl	Manchmal erfolgreich.	Wird meistens bei Patienten mit genetischer Hyperlipidämie benötigt, zum Beispiel familiärer Hypercholesterinämie, nach dreimonatigem Behandlungsversuch mit anderen Maßnahmen. Alle Patienten dieser Gruppe sind Hoch-Risiko-Patienten. Anwendung von HMG CoA-Reduktaseinhibitoren oder Ionenaustauschharzen nach (max.) sechsmonatigem Behandlungsversuch mit anderen Maßnahmen.	alle zwei Monate, später in sechsmonatigen Abständen, wenn gut eingestellt.

**Behandlungsgrenzen für LDL-Cholesterin**

Die epidemiologische Beziehung zwischen Plasmacholesterin und koronarer Herzkrankheit ist intensiver erforscht worden als die zwischen LDL-Cholesterin und der koronaren Herzkrankheit. Plasma- und LDL-Cholesterinspiegel korrelieren miteinander, stimmen jedoch aufgrund unterschiedlicher Cholesterin-Anteile in HDL und VLDL nicht exakt überein. Da LDL das am stärksten atherogene Lipoprotein ist, sollten therapeutische Entscheidungen, besonders bezüglich einer medikamentösen Therapie, eher anhand des LDL-Cholesterins getroffen werden als anhand des Plasmacholesterins. Die Behandlungsgrenzen und die therapeutischen Zielwerte für LDL-Cholesterin in diesen Tabellen entsprechen in etwa den angegebenen Serumcholesterinwerten.

Grunderkrankung oder Änderung des Lebensstils nicht beeinflussbar sind, wird die Behandlung wie bei einer primären Hyperlipidämie durchgeführt.

In den 1988 publizierten Rat- schlägen der EAS erfolgte eine Ein-

teilung der primären Hyperlipid- ämien nach Typus und Schweregrad in fünf Therapiegruppen (2). Um zu einer einfacheren und praxisgerech- teren Klassifikation der primären Fettstoffwechselstörungen zu gelan-

gen, wurden in den aktualisierten Therapie-Vorschlägen von 1992 die Hyperlipidämien in nur mehr drei Therapiegruppen zusammengefaßt. Es wird differenziert zwischen Pa- tienten mit ▷

**Tabelle 4: Behandlung der kombinierten (gemischten) Hyperlipidämie**

Behandlungsgrenzen	Basistherapie:	Medikamente	Kontrolluntersuchungen
Plasma-cholesterin 5,2–7,8 mmol/l LDL-cholesterin 200–300 mg/dl Plasma-triglyzeride 3,5–5,5 mmol/l Cholesterin 135–215 mg/dl Plasma-triglyzeride 2,3–4,6 mmol/l 200–400 mg/dl	Diese Hyperlipidämie wird zunächst durch die Korrektur des Übergewichts, die Empfehlung einer lipidsenkenden Kost, vermehrter körperlicher Aktivität und Beseitigung der zugrundeliegenden Ursachen behandelt.  In dieser Gruppe ist eine durchgreifende, langfristige Basistherapie meistens erfolgreich. Nachdrücklich zu betonen sind Gewichtskorrektur, Einschränkung von Alkoholkonsum, Diätcompliance.	Ggfs. bei Patienten mit KHK oder hohem Gesamtrisiko. Fibrate, Nikotinsäure oder HMGCoA-Reduktaseinhibitoren sind oft wirksam. HMGCoA-Reduktaseinhibitoren haben den stärksten Einfluß auf LDL-Cholesterin. Fibrate und Nikotinsäure haben die größte Wirkung in der Senkung der Triglyzeride und der Steigerung von HDL-Cholesterin. Empirische Erprobung ist ggfs. notwendig.	Bei hohem Gesamtrisiko sind regelmäßige Kontrollen zu empfehlen, zunächst in zwei- bis dreimonatigen Abständen später ggfs. jährlich.
Plasma-cholesterin >7,8 mmol/l LDL-cholesterin >300 mg/dl Cholesterin >5,5 mmol/l Plasma-triglyzeride >215 mg/dl >4,6 mmol/l >400 mg/dl	Diese Konstellation kommt selten vor. Bei vielen dieser Patienten liegt eine schwerwiegende genetische Hyperlipidämie, insbesondere Remnant-Hyperlipidämie, vor. Vor Beginn einer Behandlung ist eine Abklärung beziehungsweise eine Überweisung an einen Spezialisten angezeigt. Die Basistherapie ist manchmal wirksam.	Bei den meisten Patienten mit Remnant-Hyperlipidämie erforderlich, wobei Fibrate sehr effektiv sind. Alternativen sind Nikotinsäure oder HMGCoA-Reduktaseinhibitoren. Fibrate, Nikotinsäure oder HMGCoA-Reduktaseinhibitoren sind meistens effektiv bei therapieresistenten Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder einem hohen Gesamtrisiko. HMGCoA-Reduktaseinhibitoren senken das LDL-Cholesterin am effektivsten, Fibrate und Nikotinsäure senken die Triglyzeride und erhöhen das HDL-Cholesterin am stärksten. Empirische Erprobung ist ggfs. notwendig.	Kontrolle nach zwei Monaten, später alle sechs Monate.

**Anmerkung:**

- Blutproben sollten nur nüchtern entnommen werden (14 h Nahrungskarenz)
- Bei einer familiär kombinierten Hyperlipidämie reicht eine Diät allein eventuell nicht aus, um das KHK-Risiko zu senken.

● Hypercholesterinämie (Cholesterin >5,2 mmol/l [ $>200$  mg/dl], Triglyzeride <2,3 mmol/l [ $<200$  mg/dl])

● kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (Cholesterin >5,2 mmol/l [ $>200$  mg/dl], Triglyzeride >2,3 mmol/l [ $200$  mg/dl])

● Hypertriglyzeridämie (Cholesterin <5,2 mmol/l [ $<200$  mg/dl], Triglyzeride >2,3 mmol/l [ $>200$  mg/dl]).

Das individuelle kardiovaskuläre Gesamtrisiko bestimmt anzustrebende Zielwerte für Gesamt- und LDL-Cholesterin (Tabelle 2) und ist damit auch Grundlage für die Wahl geeigneter therapeutischer Maßnahmen und deren Intensität. Entsprechende differenzierte therapeutische Zielwerte für Triglyzeride liegen noch nicht fest. Als Richtwert wird 2,3 mmol/l (200 mg/dl) empfohlen.

**Basistherapie: Umstellung der Lebensgewohnheiten**

Die Basis jeder Behandlung einer primären Hyperlipidämie stellen nichtmedikamentöse Maßnahmen dar. An erster Stelle stehen dabei eine körperlich aktive Lebensweise und eine gesunde Ernährung: ver-

Tabelle 5: Behandlung der Hypertriglyzeridämie

Behandlungsgrenzen	Basistherapie:	Medikamente	Kontrolluntersuchungen
Plasma-triglyzeride 2,3–4,6 mmol/l LDL- 200–400 mg/dl Cholesterin <3,5 mmol/l <135 mg/dl	Diese Behandlungsgruppe spricht meistens auf eine nachhaltige, langfristige Basistherapie an. Nachdrücklich zu empfehlen ist die Korrektur des Körpergewichts und anderer zugrundeliegender Ursachen, zum Beispiel Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Einnahme von Thiaziden.	Anzurat bei Patienten mit KHK oder hohem Risiko, wenn Diät und körperliches Training nicht erfolgreich sind und die Hypertriglyzeride mit niedrigen HDL-Cholesterinwerten verbunden ist. (Formal sind diesbezügliche Erfolge nicht bewiesen.) Einsatz von Fibraten, Nikotinsäure oder Fischölpräparaten.	In dreimonatigen Abständen, die je nach Risiko auf ein bis fünf Jahre ausgedehnt werden können.
Plasma-triglyzeride >4,6 mmol/l LDL- >400 mg/dl Cholesterin < 3,5 mmol/l <135mg/dl	Die Basistherapie kann sehr erfolgreich sein. Langfristige Therapieversuche sind nicht anzuraten, da Triglyzeride >6 mmol/l sehr schnell ansteigen und somit zu einer akuten Pankreatitis führen können.	Ratsam bei Patienten, wenn die Basistherapie nicht innerhalb von acht bis zwölf Wochen zu einer wesentlichen Verbesserung der Werte führt. Einsatz von Fibraten, Nikotinsäure oder Fischölpräparaten.	Monatlich, später alle sechs Monate.

**Anmerkung:**

- Hypertriglyzeridämie ohne LDL-Cholesterinerhöhung sollten mit der Basistherapie behandelt werden, wann immer möglich.
- Hypertriglyzeridämie tritt häufig gemeinsam mit niedrigen HDL-Cholesterinwerten auf. Diese Kombination stellt ein erhöhtes Risiko dar.
- Blutabnahme sollte nüchtern erfolgen (nach 14 h Nahrungskarenz).
- Übergewicht sollte reduziert und zugrundeliegende Ursachen sollten korrigiert werden (insbesondere Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Medikamente wie zum Beispiel Thiazide und Retinoide).
- Lipidsenkende Kost und regelmäßige körperliche Aktivität sind anzuraten.

minderte Aufnahme von Fetten, insbesondere von gesättigten Fetten, partieller Ersatz durch Lebensmittel mit hohem Gehalt an komplexen Kohlenhydraten und löslichen Ballaststoffen sowie eine Reduktion des Nahrungscholesterins (Einzelheiten siehe [3]).

Bei übergewichtigen Patienten stellt eine kalorienreduzierte, lipidsenkende Ernährung in Verbindung mit einem geeigneten Programm zur regelmäßigen körperlichen Bewegung wirksame Maßnahmen zur Gewichtsreduktion und zur Senkung erhöhter Plasmatriglyzeride dar. In geringerem Ausmaß werden auch die Cholesterinkonzentrationen positiv beeinflusst. Erhöhte Triglyzeride werden durch Reduktion von Übergewicht und Verminderung des Alkoholkonsums günstig beeinflusst.

Regelmäßige körperliche Betätigung ist Bestandteil einer gesunden Lebensweise und wirkt sich günstig

auf mehrere koronare Risikofaktoren aus. Zum Erreichen einer dauerhaften Compliance sollte sie Spaß machen, ohne großen Aufwand zu betreiben sein und den sozialen Aspekt berücksichtigen, das heißt das Programm sollte individuellen Anforderungen gerecht werden. Beispiele sind: zügiges Gehen oder Jog-

gen, Schwimmen, Radfahren, Rudern, Tanzen, ausdauerorientierte Gymnastik oder Skilanglauf.

Unabhängig von der Höhe der Serumcholesterinwerte müssen mögliche weitere therapeutisch beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren (Tabelle 1) identifiziert und korrigiert werden.

**Wenn die Basistherapie nicht greift:  
Medikamentöse Therapie**

Eine medikamentöse Therapie sollte erst begonnen werden, wenn trotz konsequenter Einhaltung der Basistherapie für mindestens drei Monate die Zielwerte (Tabelle 2) nicht erreicht werden. Im Falle einer Hypercholesterinämie sollte die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie auf den LDL-Cholesterin-

werten basieren. Bei niedrigen HDL-Cholesterinwerten, insbesondere in Verbindung mit einer Hypertriglyzeridämie, sind körperliches Training und Gewichtsnormalisierung unverzichtbar. Erst wenn diese Maßnahmen nicht ausreichend sind und ein erhöhtes Gesamtrisiko besteht, kommen Medikamente in Frage. Ernährungstherapie und Training werden unter medikamentöser Therapie immer fortgeführt. Die Auswahl des Lipidsenkens hängt vom Typus und Schweregrad der Fettstoffwechsel-

störung ab und sollte das individuelle kardiovaskuläre Gesamtrisiko des Patienten berücksichtigen (Tabellen 3–5).

### Hypercholesterinämie

Patienten mit einem Plasmacholesterin  $>7,8$  mmol/l ( $>300$  mg/dl) und LDL-Cholesterin  $>5,5$  mmol/l ( $>215$  mg/dl) sind Hochrisikopatienten, bei denen mit der Basistherapie allein nur selten die LDL-Cholesterin-Zielwerte (Tabelle 2) erreicht werden können. Nach drei- bis maximal sechsmonatigem Behandlungsversuch mit nichtmedikamentösen Maßnahmen ist der Einsatz von HMGCoA-Reduktaseinhibitoren oder Ionenaustauschharzen angezeigt.

Für Patienten mit einem Plasmacholesterin von 6,2 bis 7,8 mmol/l (250 bis 300 mg/dl) und LDL-Cholesterin von 4,5 bis 5,5 mmol/l (175 bis 215 mg/dl) wird zunächst die Basistherapie eingeleitet. In den Fällen, in denen sie nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat, kommen bei Patienten mit KHK oder erhöhtem Risiko HMGCoA-Reduktaseinhibitoren, Ionenaustauschharze oder Fibrate zur Anwendung.

### Kombinierte Hyperlipidämie

Bei Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin und gleichzeitig erhöhten Triglyzeriden sowie manifester KHK oder hohem kardiovaskulären Gesamtrisiko kann zum Erreichen des Behandlungszieles (Tabelle 2) zusätzlich zur Diät eine Behandlung mit einem Fibrat, Nikotinsäure oder einem HMGCoA-Reduktaseinhibitor erforderlich sein. HMGCoA-Reduktaseinhibitoren senken das LDL-Cholesterin am effektivsten, Fibrate und Nikotinsäure senken Triglyzeride und erhöhen das HDL-Cholesterin am stärksten. Bei Patienten mit Gesamtcholesterin  $>7,8$  mmol/l ( $>300$  mg/dl) und LDL-Cholesterin  $>5,5$  mmol/l ( $>215$  mg/dl) sowie gleichzeitiger Erhöhung der Triglyzeride auf  $>4,6$  mmol/l ( $>400$

mg/dl) ist vor Behandlungsbeginn abzuklären, ob eine genetische, zum Beispiel eine Remnant-Hyperlipidämie vorliegt.

### Hypertriglyzeridämie:

Hypertriglyzeridämie mit Triglyzeridwerten  $>2,3$  mmol/l ( $>200$  mg/dl) ohne LDL-Cholesterinerhöhung sprechen meist auf die Basistherapie an und erfordern nur selten eine medikamentöse Therapie. Bei Triglyzeriden  $>4,6$  mmol/l ( $>400$  mg/dl) kann nach erfolglosem Therapieversuch mit nichtmedikamentösen Methoden (lipidsenkende Kost, Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität, Korrektur von Alkoholabusus, Behandlung von Diabetes mellitus) der Einsatz von Fibraten, Nikotinsäure oder Fischölpräparaten ratsam sein. Triglyzeride  $>4,6$  mmol/l ( $>400$  mg/dl) können sehr schnell ansteigen und zu einer akuten Pankreatitis führen. Langfristige, länger als acht bis zwölf Wochen, nichtmedikamentöse Therapieversuche sind hier nicht anzuraten.

Eine Hypertriglyzeridämie tritt häufig gemeinsam mit niedrigem HDL-Cholesterin auf. Diese Kombination stellt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko dar.

### Hinweise für besondere Personengruppen

Die aktualisierten Vorschläge sprechen erstmals auch Therapiehinweise auf folgende Patientengruppen aus:

► Frauen: Die KHK ist vor der Menopause selten, außer wenn mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen. Nach der Menopause steigt das Risiko steil an. Daher müssen Risikofaktoren hier ebenso konsequent behandelt werden wie bei Männern.

► Ältere Patienten: Risikokomplikationen sind in allen Altersstufen relevant. Die KHK manifestiert sich am häufigsten bei Personen über 60 Jahre. Die Behandlung von Risikofaktoren ist sinnvoll und notwendig bis ins hohe Alter, ausgenommen bei stark eingeschränkter Lebenserwartung.

► Kinder: Bei Kindern und Jugendlichen, bei deren Eltern eine genetisch bedingte Hyperlipidämie bekannt ist oder die aus Familien mit vorzeitiger Manifestation von KHK stammen, sollte eine Risikoerhebung durchgeführt werden. Grundsätzlich sollten Kinder an einen gesunden Lebensstil (Ernährung, Sport, aktive Lebensweise im Gegensatz zu Fernsehen und Videospiele) frühzeitig gewöhnt werden. Eine medikamentöse Behandlung mit Ionenaustauschharzen ist bei Kindern ab dem zehnten Lebensjahr möglich, wenn das LDL-Cholesterin nach sechs- bis zwölfmonatigem nichtmedikamentösen Therapieversuch nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Als Interventionswert zur medikamentösen Therapie gilt für das LDL-Cholesterin  $>5,2$  mmol/l (200 mg/dl) beziehungsweise  $>4,0$  mmol/l ( $>155$  mg/dl) bei Kindern mit mindestens zwei zusätzlichen therapieresistenten Risikofaktoren oder aus Familien mit frühzeitiger Herzerkrankung.

### Genetische Defekte des Lipoproteinstoffwechsels

Biochemische und genetische Untersuchungen in Familien von Herzinfarktpatienten haben zur Identifikation von verschiedenen Gendefekten mit Einfluß auf den Lipidstoffwechsel geführt, die in diesen Familien, verglichen mit einer Zufallsstichprobe, überrepräsentiert waren. Dabei handelt es sich in erster Linie um Defekte des LDL-Rezeptors, der Apolipoproteine B, E, A-I, C-II und (a), sowie der Lipoproteinlipase. Sowohl Defekte in der Struktur als auch in der Regulation dieser Proteine können zu klinisch definierten Phänotypen führen. Heute wissen wir, daß die verschiedenen genetisch bedingten Lipidstoffwechselstörungen durch eine Vielzahl von Defekten an verschiedenen Genorten hervorgerufen sein können. So sind beispielsweise zusammen mehr als 50 genetisch determinierte Varianten vier verschiedener Gene bekannt, die die Höhe der Plasma-Cholesterinkonzentration beeinflussen. Das Ausmaß der Normabweichung hängt

dabei in erster Linie vom betroffenen Gen, aber auch von der Art der Mutation ab.

Autosomal kodominante Formen von Lipidstoffwechselstörungen sind weit weniger häufig als diejenigen, die aufgrund vielfältigster Wechselwirkungen von verschiedenartigen genetischen Komponenten untereinander und mit Umwelteinflüssen entstehen und daher als multifaktoriell und polygen bedingt bezeichnet werden. Unter Herzinfarktüberlebenden ist diese letztgenannte Gruppe von Lipidstoffwechselstörungen die am häufigsten beobachtete. Oft werden bei denselben Patienten auch ein Hypertonus, in der Regel mäßiggradig ausgeprägt, und/oder ein erhöhter Nüchternblutzucker beziehungsweise eine Hyperinsulinämie gefunden. Interessanterweise weist der jüngere Herzinfarktpatient überwiegend eine Hypercholesterinämie (Erhöhung des LDL-Cholesterins) oder eine Lp(a)-Erhöhung auf, während bei Infarktpatienten des mittleren oder höheren Lebensalters häufiger ein HDL-Cholesterin-Mangel, oft mit einer Hypertriglyceridämie verbunden, gefunden wird.

### Sicherheitsaspekte einer Cholesterin-Senkung

Fettstoffwechselstörungen sind ein von anderen Faktoren unabhängiger Risikofaktor der KHK. Zwischen der Inzidenzrate der KHK (Morbidität und Mortalität) und der Höhe der Serumkonzentration des Gesamtcholesterins beziehungsweise des LDL-Cholesterins besteht ein positiver, zur Höhe des HDL-Cholesterins ein negativer Zusammenhang. Dies wird durch Vergleiche zwischen verschiedenen Bevölkerungen, durch Migrationsstudien und einer Vielzahl von großen epidemiologischen Kohortenstudien mit hoher Konsistenz belegt. Das Risiko einer KHK steigt ab einem Cholesterinspiegel von 3,6 mmol/l (140 mg/dl) kontinuierlich an. Der Anstieg des Risikos wird mit zunehmendem Cholesterin steiler, ohne daß ein eindeutiger Grenzwert existiert, ab dem das Risiko beginnt.

Die Ergebnisse und Metaanalysen von mehr als 20 Interventionsstu-

dien zur Cholesterinsenkung zeigen, daß durch eine Senkung des Cholesterinspiegels die Inzidenzrate der KHK (Morbidität und Mortalität) vermindert werden kann. Die Reduktion korreliert direkt zum Ausmaß und zur Dauer der Cholesterinsenkung. Dies gilt für die diätetische und medikamentöse Behandlung sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention. Der positive Effekt tritt bereits nach zwei bis drei Jahren ein, so daß eine Reduktion von zehn Prozent in Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als vier Jahren zu einer Minderung des Risikos von zehn Prozent führte, während in Studien mit einer längeren Behandlungszeit das Risiko um 20 Prozent gesenkt wurde. In zwei Interventionsstudien zeigten Auswertungen von Subgruppen, daß die größte Senkung der KHK-Inzidenzrate in dem Teilkollektiv erzielt wurde, in dem das HDL-Cholesterin anstieg.

Darüber hinaus zeigen Studien, die Veränderungen im Arterienlumen mittels Angiographie unter medikamentöser, diätetischer oder sonstiger Intervention beobachteten, daß atherosklerotische Schädigungen langsamer wuchsen oder sogar reversibel waren. Die Veränderungen korrelierten zum Ausmaß der Senkung des LDL-Cholesterin.

Von Gegnern einer Cholesterinsenkung wird angeführt, daß niedrige Cholesterinspiegel sowie eine Cholesterinsenkung mit erhöhter Sterblichkeit an nichtkardialen Ursachen einhergehen, insbesondere an Krebs und nichtmedizinischen Todesursachen wie Unfälle, Verletzungen, Suizid und Mord. So sei es in den Interventionsstudien nicht gelungen, die Sterblichkeit an allen Todesursachen zu reduzieren. Dazu ist folgendes festzustellen:

Vergleiche auf Aggregatdatenebene, das heißt Vergleiche von Ländern und Regionen mit vergleichbarem Lebensstandard zeigen, daß die Lebenserwartung in Bevölkerungen mit geringem Fettverzehr, die deshalb im Mittel lebenslang niedrige Plasmacholesterinwerte aufweisen, höher ist als in den meisten westlichen Ländern. Nicht nur die Mortalität an KHK ist geringer, sondern

auch die Gesamtmortalität und die an den in westlichen Ländern häufigsten Krebsarten wie zum Beispiel Brust-, Colon- oder Prostatakrebs. Generell zeigen Ländervergleiche, daß eine positive Korrelation zwischen dem Cholesterinspiegel und diesen Mortalitätsraten besteht. Auch die Ergebnisse von Tierversuchen stimmen mit diesen epidemiologischen Beobachtungen überein.

Prospektive Studien zeigen bezüglich des Zusammenhangs zwischen niedrigem Cholesterin und der Krebs-beziehungswise Gesamtmortalität eine hohe Inkonsistenz: in den meisten dieser Studien wurde kein solcher Zusammenhang gefunden. In einigen Längsschnittstudien lag die Krebs- und Gesamtmortalität bei Personen mit sehr niedrigen Cholesterinwerten (<4,2 mmol/l [ $<160$  mg/dl]) etwas höher als bei Personen mit Werten zwischen 4,2 mmol/l (160 mg/dl) und 6,2 mmol/l (240 mg/dl). Die erhöhten Mortalitätszahlen traten zum Teil nur in den ersten fünf bis sechs Jahren, zum Teil erst später auf. Auch die Krankheiten, die zur Erhöhung der Gesamtmortalität führten, waren sehr unterschiedlich, zum Beispiel Krebs, Trauma, Erkrankungen des respiratorischen Systems und des Verdauungstraktes. Bei diesen widersprüchlichen Beobachtungen können eine Reihe von Faktoren eine Rolle spielen, die sowohl mit niedrigem Cholesterin als auch mit höherer nichtkardialer Mortalität korrelieren, wie zum Beispiel der sozioökonomische Status. Sehr niedrige Cholesterinwerte können auch Folge einer anderen Erkrankung sein, wie zum Beispiel konsumierende onkologische Erkrankungen. Die epidemiologisch gefundene Beziehung zwischen niedrigen Cholesterinspiegeln und erhöhter nichtkardialer Mortalität ist manifest nur für sehr niedrige Werte (4,2 mmol/l [ $<160$  mg/dl]), die unter Therapie nur äußerst selten erreicht werden.

Ähnlich inkonsistent sind die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zur Primärprävention durch Senkung des Cholesterins bezüglich der Gesamtsterblichkeit und der Mortalität durch Krebs oder durch nichtmedizi-

nische Ursachen. In einigen Studien wurden unter Behandlung höhere, in anderen niedrigere Raten beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß keine der Interventionsstudien angelegt war, den Effekt auf die Gesamtmortalität oder eine ihrer nichtkardialen Komponenten zu prüfen. Um auch eine statistisch signifikante Veränderung der Gesamt- oder nichtkardialen Mortalität entdecken zu können, hätten die Studien noch wesentlich größer angelegt werden müssen. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Metaanalysen zeigen eine grenzwertig signifikante Erhöhung der nichtkardialen Todesursachen unter lipidsenkender Behandlung, die durch viele verschiedene Ursachen hervorgerufen wird. Im Gegensatz zur Reduktion der KHK korreliert diese Erhöhung nicht mit dem Ausmaß der Cholesterinsenkung, es gibt also keine „Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Bei den randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zur Se-

kundärprävention besteht kein Zweifel an der Senkung der Gesamtmortalität durch eine Cholesterinsenkung. Da das Gesamt-Mortalitätsrisiko nach einem Herzinfarkt vorwiegend aus dem KHK-Risiko besteht, schlägt eine Senkung auf das Gesamt-Mortalitätsrisiko durch.

Zusammenfassend muß man feststellen, daß keine überzeugenden Beweise vorliegen, die belegen, daß der unzweifelhaft positive Effekt einer Cholesterinsenkung auf das Risiko der KHK durch unerwünschte Effekte auf nichtkardiale Erkrankungen aufgehoben wird. Dies gilt insbesondere für die Sekundärprävention, da nach einem Herzinfarkt das Gesamt-Mortalitätsrisiko vorwiegend aus dem KHK-Risiko besteht.

Deutsches  
Ärzteblatt

90 (1993) A<sub>1</sub>-3058-3070 [Heft 46]

**Literatur:**

1. Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific Background and New Clinical Guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society, prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2 (1992) 113-156
2. Study Group, European Atherosclerosis Society: Recognition and Treatment of Hyperlipidemia in Adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 9 (1988) 571-600
3. Nationale Cholesterin-Initiative. Ein Strategie-Papier zur Erkennung und Behandlung von Hyperlipidämien. Deutsches Ärzteblatt 87 (1990), A: 1358-1382

**Anschrift für die Verfasser:**

Prof. Dr. med. Gerd Assmann  
Institut für Klinische Chemie  
und Laboratoriumsmedizin  
Zentrallaboratorium  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48149 Münster

## Provoziert Hepatitis C eine Porphyria cutanea tarda?

Einer Porphyria cutanea tarda (PCT) liegt eine verminderte Aktivität des Enzyms Uroporphyrinogen-Decarboxylase zugrunde. Histologisch findet sich in der Leber eine Reihe von Erkrankungen, die von einer milden Leberzellverfettung mit portaler Fibrose bis zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom reicht.

Die Autoren untersuchten gezielt 100 konsekutive Patienten mit PCT auf Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper mittels Enzym-Immuno-Assay und einem rekombinanten Immunoblot-Assay. 75 (79) Prozent waren Anti-HCV-positiv bei den Patienten mit erworbener Porphyria cutanea tarda, jedoch keiner der angeborenen Fälle. HCV-RNA ließ sich bei allen 18 untersuchten Anti-HCV-positiven Patienten nachweisen. Je schwerer die Leberveränderungen in der Histologie, desto häufiger fanden sich Anti-HCV.

Die Autoren stellen zur Diskussion, ob nicht das Hepatitis-C-Virus bei der Ätiologie der PCT-assoziierten Lebererkrankungen eine entscheidende Rolle spielt. W

Herrero, C., A. Vincente, M. Bruguera et al.: Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? Lancet 341 (1993) 788-789

Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Essen, Virchowstraße 171, 45147 Essen.

## Baclofen bei therapieresistentem Schluckauf

Therapieresistenter Schluckauf ist ein seltenes, mitunter jedoch lebensbedrohliches Ereignis, das den Patienten nicht schlafen läßt und eine echte therapeutische Herausfor-

derung darstellt, wenn die „Hausmittel“ versagen. Ein neuer Therapieversuch kommt aus den USA, nämlich der Einsatz eines Analogs der Gamma-Amino-Buttersäure (GABA). Die Autoren behandelten in einer doppelblinden randomisierten, plazebokontrollierten Cross-over-Studie vier Patienten mit 3 x 5 mg Baclofen (Lioresal) über drei Tage, dann wurde die Dosis auf 3 x 10 mg gesteigert und dann während einer Woche auf null reduziert. Unter Baclofen kam es zu einer reproduzierbaren, statistisch signifikanten Besserung des Schluckaufs oder zu einer Verlängerung der Perioden ohne Singultus. W

Ramirez, F. C., D. Y. Graham: Treatment of Intractable Hiccup with Baclofen: Results of a Double-Blind Randomized, Controlled, Cross-over-Study. A. J. Gastroenterol. 87 (1992) 1789-1791.

Department of Medicine and Division of Molecular Virology, Baylor College of Medicine, and Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas, USA.