

291e

Peter Libby

Pathogenese, Prävention und Behandlung der Atherosklerose

Für die deutsche Ausgabe Knut Kröger

PATHOGENESE

Die Atherosklerose ist die führende Ursache für Tod und Behinderung in der industrialisierten Welt. Aktuelle Schätzungen zufolge werden die kardiovaskulären Erkrankungen, allen voran die Atherosklerose, etwa ab dem Jahre 2020 die bedeutendste Rolle für die allgemeine Gesundheit spielen. Obwohl uns diese Erkrankung sehr vertraut ist, sind einige fundamentale Charakteristika in ihren Einzelheiten nicht ausreichend verstanden. Verschiedene generalisierte oder systemische Risikofaktoren begünstigen die Entwicklung einer Atherosklerose. Außerdem bevorzugt die Atherosklerose verschiedene Regionen innerhalb der Zirkulation und kann so, je nachdem, welches Gefäßbett betroffen ist, unterschiedliche Symptome verursachen. An den Koronararterien manifestiert sich die Atherosklerose als Myokardinfarkt (Kap. 295) und Angina pectoris (Kap. 293). Eine Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien führt zum Schlaganfall oder verursacht eine transitorische zerebrale Ischämie (Kap. 446). Im peripheren Kreislauf führt die Atherosklerose zur Claudicatio intermittens oder Gangrän und kann die Extremität vital bedrohen. Sind die viszerale Gefäße betroffen, kann eine mesenteriale Ischämie ausgelöst werden. Die Nieren können von der Atherosklerose entweder direkt (z. B. als Nierenarterienstenose) oder indirekt in Form arterioembolischer Ereignisse betroffen sein (Kap. 301).

Auch innerhalb eines arteriellen Gefäßbettes breitet sich die Atherosklerose fokal unter Bevorzugung typischer Regionen aus. So ist in der koronaren Zirkulation die proximale LAD (Left Anterior Descending oder Ramus interventricularis anterior, RIVA) eine Prädispositionsstelle für stenosierende atherosklerotische Läsionen. Ähnlich sind die proximalen Abschnitte der Nierenarterien und die Karotisbifurkation bevorzugt betroffen. Atherosklerotische Läsionen entwickeln sich häufig an Aufzweigungsstellen von Arterien und in Bereichen mit gestörter Durchblutung. Nicht alle Manifestationen der Atherosklerose sind Folge einer stenosierenden okklusiven Erkrankung. In der Aorta treten häufig Ektasien und Aneurysmen auf (Kap. 301). Wie Untersuchungen mit intravasaler Bildgebung und postmortale Sektionen zeigen, treten in den betroffenen Arterien neben den fokalen hämodynamisch bedeutsamen Stenosen diffus nicht stenosierende atherosklerotische Plaques auf.

Beim Menschen entwickelt sich die Atherosklerose typischerweise innerhalb von mehreren Jahren, in der Regel innerhalb von mehreren Dekaden. Atherosklerotische Plaques scheinen nicht kontinuierlich zu entstehen, sondern diskontinuierlich mit Perioden von relativer Ruhe, die von Perioden mit raschem Wachstum unterbrochen werden. Nach einer in der Regel prolongierten „Ruheperiode“ kann die Atherosklerose klinisch manifest werden. Die klinische Ausprägung kann chronisch in Erscheinung treten, wie es bei der stabilen belastungsinduzierten Angina pectoris oder bei der Claudicatio intermittens der Fall ist. Daneben kann sich die Atherosklerose erstmals mit einem dramatischen klinischen Ereignis manifestieren, wie einem Herzinfarkt, einem Schlaganfall oder einem plötzlichen Herztod. Bei manchen Menschen manifestiert sich die Atherosklerose klinisch nie, obwohl sie bei der Sektion ausgeprägt nachweisbar ist.

■ ENTSTEHUNG DER ATHEROSKLEROSE

Tierexperimentelle Daten und Daten aus Studien an Menschen weisen darauf hin, dass „Fatty Streaks“ (Fettstreifen) die initialen Läsionen der Atherosklerose sind. Die Ursache dafür scheint ein fokaler Anstieg des Lipoproteingehaltes innerhalb bestimmter Regionen der Intima zu sein. Insbesondere jene Fraktion der Low-Density-Lipoproteine (LDL), die Apolipoprotein B enthält, scheint ursächlich mit der Atherosklerose in Zusammenhang zu stehen. Diese Akkumulation

von Lipoproteinpartikeln wird nicht nur durch eine einfache Erhöhung der Permeabilität oder durch Undichtigkeiten im Endothel verursacht (Abb. 291e-1). Vielmehr können sich die Lipoproteine in der Intima ansammeln, indem sie sich an Bestandteile der extrazellulären Matrix binden, was die Verweildauer der lipidreichen Partikel in der Gefäßwand erhöht. Lipoproteine, die im Extrazellulärraum der Intima akkumulieren, verbinden sich häufig mit Proteoglykanen der extrazellulären Matrix von Arterien, wodurch ihre Entfernung aus der Intima weiter erschwert wird. Im Extrazellulärraum der Intima kön-

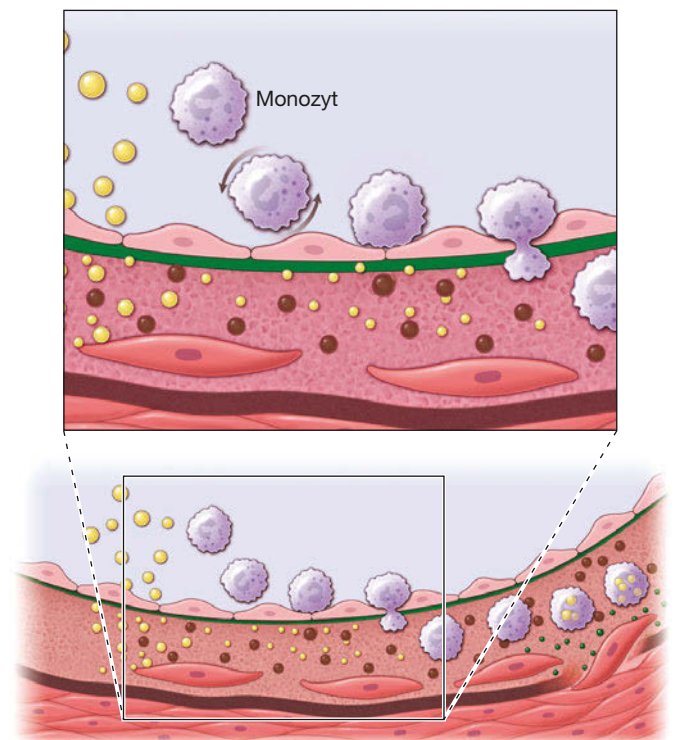


Abbildung 291e-1 Querschnitt durch eine Arterie, der die Schritte bei der Entstehung eines Atheroms zeigt (von rechts nach links). Das obere Bild zeigt eine Vergrößerung des im unteren Bild markierten Bereiches. Die obere endotheliale Zellschicht der Intima hat Kontakt zum Blut. Eine Hypercholesterinämie fördert die Akkumulation von LDL-Partikeln (gelbe Partikel) in der Intima. Die Lipoproteinpartikel verbinden sich oft mit Bestandteilen der extrazellulären Matrix, vor allem Proteoglykanen. Durch Sequestrierung in die Intima werden die Lipoproteine von bestimmten Plasmaoxidanzien getrennt und ihre oxidative Modifikation gefördert. Derart veränderte Lipoproteinpartikel (dunklere Partikel) können eine lokale Entzündungsreaktion auslösen, die zahlreiche weitere Schritte hin zur Ausbildung einer atherosklerotischen Läsion verursacht. Die verstärkte Expression zahlreicher leukozytärer Adhäsionsmoleküle führt zur Rekrutierung von Monozyten im Bereich der beginnenden arteriellen Läsion.

Sobald sie anhaften, wandern einige der weißen Blutzellen in die Intima. Die direkte Wanderung der Leukozyten hängt vermutlich von chemotaktisch wirkenden Faktoren, wie Lipoproteinpartikeln, sowie von chemotaktisch wirkenden Zytokinen ab (als kleine grüne Partikel dargestellt). So produziert die Gefäßwand als Reaktion auf die veränderten Lipoproteine das Chemokin Macrophage Chemoattractant Protein 1 (MCP-1). Die Leukozyten in den wachsenden Fatty Streaks können sich teilen und vermehrt Rezeptoren für die veränderten Lipoproteine exprimieren (Reinigungs-Rezeptoren). Diese mononukleären Phagozyten nehmen die Lipide auf und werden zu Schaumzellen, indem sich ihr Zytoplasma mit Fetttropfen anfüllt. Während aus dem Fettstreifen eine immer komplexere atherosklerotische Läsion wird, sprossen glatte Muskelzellen aus der Media (unterer Teil des unteren Bildes) durch die Membrana elastica interna (durchgezogene Wellenlinie) ein und akkumulieren in der sich ausweitenden Intima, wo sie eine extrazelluläre Matrix bilden, welche die eigentliche Masse der fortgeschrittenen Läsion ausmacht (unteres Bild, rechte Seite).

nen Lipoproteinpartikel, vor allem die an Matrixmoleküle gebundenen, oxidativ modifiziert werden. Überzeugende Untersuchungen belegen die pathogene Rolle der oxidierten Lipoproteine in der Atherogenese. Lipoproteine, die durch Plasmaantioxidanzien in den Extrazellulärraum der Intima sequestriert werden, sind für eine oxidative Modifikation sehr anfällig und führen zur Ausbildung von Hydroperoxiden, Lysophospholipiden, Oxysterolen und zur Produktion von Aldehydabbauprodukten von Fettsäuren und Phospholipiden. Eine Modifikation des Apoproteinanteils kann einen Bruch des Eiweißgerüsts beinhalten oder in einer Veränderung von verschiedenen Aminosäureresten bestehen. Die lokale Produktion von hypochlorer Säure durch Myeloperoxidase in Verbindung mit Entzündungszellen innerhalb einer Plaque erhöht den Anteil an chlorierten Bestandteilen wie Chlorotyrosyl. Inzwischen sprechen zahlreiche Belege für das Vorhandensein derartiger Oxidationsprodukte in atherosklerotischen Läsionen.

Aktivierung von Leukozyten

Die Akkumulation von Leukozyten charakterisiert die Bildung früher atherosklerotischer Läsionen (Abb. 291e-1). Das heißt, schon bei der Initiierung der Atherosklerose ist die Entzündung beteiligt. Daher wird die Entzündung heute als eigenständiger Aspekt der Pathogenese dieser Erkrankungen angesehen. Typischerweise werden in den sich entwickelnden Atheromen Monozyten und dendritische Zellen, T- und B-Lymphozyten sowie Mastzellen gefunden. Im Tiermodell an Mäusen führt eine Hypercholesterinämie zu einer Zunahme insbesondere der proinflammatorischen Monozyten, welche sich im entstehenden Atherom ansammeln. Eine Reihe von Adhäsionsmolekülen oder Rezeptoren für Leukozyten, die an der Oberfläche des Endothels exprimiert werden, beeinflussen die Rekrutierung von Leukozyten in den aufkeimenden Atheromen. Proinflammatorische Zytokine können die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen verstärken.

Laminare Scherkräfte, wie sie in den meisten Regionen der normalen Arterien vorkommen, können die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen unterdrücken. Prädilektionsstellen für die Ausbildung von atherosklerotischen Läsionen (z. B. distal von Gefäßaufzweigungen) zeigen häufig geringere Scherkräfte und/oder einen gestörten Fluss. Geordnete laminare Scherkräfte im normalen Blutfluss erhöhen die Produktion von Stickstoffoxid (NO) in den Endothelzellen. Dieses Molekül hat neben den vasodilatatorischen Eigenschaften bei den niedrigen konstant vom Endothel produzierten Dosen auch einen antiinflammatorischen Effekt als Autakoid, der die lokale Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen begrenzt. Der Kontakt von Endothelzellen mit laminaren Scherkräften erhöht die Transkription des Krüppel-like-Faktors 2 (KLF2), der eine gesteigerte Aktivität zahlreicher heilungsfördernder Endothelfunktionen, einschließlich der NO-Synthetase, bewirkt. Laminare Scherkräfte stimulieren Endothelzellen außerdem zur Produktion der Superoxiddismutase, eines antioxidativen Enzyms. Diese Beispiele zeigen, wie hämodynamische Kräfte zelluläre Eigenschaften im Hinblick auf die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen beeinflussen. Außerdem geben sie eine mögliche Erklärung für die fokale Verteilung von atherosklerotischen Läsionen an bestimmten Prädilektionsstellen aufgrund eines gestörten Blutflusses oder geringer Scherkräfte.

Die Leukozyten penetrieren die Endothelschicht, sobald sie mit den arteriellen Endothelzellen via Interaktion mit den Adhäsionsrezeptoren in Kontakt kommen und breiten sich schließlich in der Intima aus. Zusätzlich zu den modifizierten Lipoproteinen sind Zytokine (Proteine, die als Entzündungsmediatoren wirken) in der Lage, die Expression von Adhäsionsmolekülen, welche bei der Aktivierung von Leukozyten eine Rolle spielen, zu regulieren. So können die Zytokine Interleukin (IL) 1 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen induzieren oder verstärken. Da modifizierte Lipoproteine die Zytokinfreisetzung aus der Gefäßwand modifizieren können, könnte dieser Weg eine zusätzliche Verbindung zwischen arterieller Akkumulation von Lipoproteinen und Rekrutierung von Leukozyten sein. Chemotaktische Zytokine scheinen die Migration von Leukozyten in die Arterienwand zu dirigieren.

Schaumzellbildung

Sobald die mononukleären Phagozyten in die Intima eingedrungen sind, differenzieren sie sich in Makrophagen und wandeln sich in lipidbeladene Schaumzellen um. Die Transformation der mononukleären

ren Makrophagen in Schaumzellen ist an die Aufnahme von Lipoproteinpartikeln über eine rezeptorvermittelte Endozytose gebunden. Man vermutet, dass der „klassische“ LDL-Rezeptor diese Lipidaufnahme fördert. Patienten oder Tiere hingegen, welche diese LDL-Rezeptoren aufgrund einer genetischen Alteration nicht besitzen (z. B. bei der familiären Hypercholesterinämie), zeigen andersartige arterielle Läsionen und extraarterielle Xanthome, welche reich an solchen Schaumzellen sind. Exogenes Cholesterin unterdrückt die Expression des LDL-Rezeptors, sodass die Anzahl der Oberflächenrezeptoren für LDL bei einer Hypercholesterinämie vermindert wird. Weitere Rezeptoren, welche die Lipidbeladung von Schaumzellen beeinflussen können, sind eine zunehmende Anzahl von Makrophagen-„Reinigungs“-Rezeptoren, die bevorzugt modifizierte Lipoproteine über eine Endozytose aufnehmen, sowie andere Rezeptoren für oxidiertes LDL oder β -VLDL (Very-low-density-Lipoprotein). Das Anhaften der Monozyten, ihre Migration in die Intima und ihre Reifung zu lipidreichen Makrophagen repräsentieren die entscheidenden Schritte bei der Bildung der „Fatty Streaks“, den Vorläufern der späteren Plaque.

ATHEROMBILDUNG UND KOMPLIKATIONEN

Obwohl die „Fatty Streaks“ üblicherweise der Entwicklung fortgeschrittener atherosklerotischer Plaques vorausgehen, entsteht nicht aus allen „Fatty Streaks“ ein Atherom. Mononukleäre Phagozyten, die entsprechende Fresszellrezeptoren ausweisen, können durch Aufnahme von Lipiden aus dem Extrazellulärraum Lipoproteine aus den sich entwickelnden Läsionen entfernen. Einige der lipidbeladenen Makrophagen können die Gefäßwand verlassen und damit dem Prozess Lipide entziehen. Wenn die Menge der in die Gefäßwand eindringenden Lipide die Menge, der durch Makrophagen oder andere Mechanismen heraustransportierten Lipide übersteigt, beginnt die Akkumulation der Lipide und damit ihre Verdichtung hin zu einem Atherom. Des Weiteren proliferieren Makrophagen in Plaques durch Stimulation hämatopoetischer Wachstumsfaktoren, die in den Läsionen überexprimiert werden; dies ist ein weiterer Aspekt der dynamischen Regulation und des Einstroms von Zellen während der Atherogenese.

Der Export durch Phagozyten ist eventuell eine während der Evolution entstandene Antwort auf die lokale Lipidüberladung. Ein anderer Mechanismus, der umgekehrte Cholesterintransport durch High-density-Lipoproteine (HDL), dient vermutlich als unabhängiger Weg, Lipide aus Atheromen zu entfernen. Dieser Transfer von Cholesterin von der Zelle zum HDL-Partikel bedarf spezialisierter Oberflächenmoleküle wie des ATP-Binding-Cassette(ABC)-Transporters. ABCA1 ist das bei der Tangier-Krankheit mutierte Gen, die durch einen sehr niedrigen HDL-Spiegel charakterisiert ist. Das Genprodukt transportiert Cholesterin von der Zelle zu neu entstandenen HDL-Partikeln und ABCG1 zu reifen HDL-Partikeln. Durch die Bindung an den Fresszellrezeptor B1 oder andere Rezeptoren ermöglicht der „umgekehrte Cholesterintransport“, der von diesen ABC-Transportern vermittelt wird, dem mit Cholesterin beladenen HDL, dieses zur Leber zu bringen. Die Leberzellen können die Sterole zu Gallensäuren metabolisieren und so ausscheiden. Daher spielen Makrophagen über die dynamische Balance der Lipidakkumulation in der Gefäßwand eine essenzielle Rolle bei der Atherogenese.

Einige der lipidreichen Schaumzellen gehen vermutlich als Ergebnis eines programmierten Zelltodes oder der *Apoptose* in der sich vergrößernden Intimaläsion zugrunde. Dieses Absterben der mononukleären Phagozyten führt in ausgereiften atherosklerotischen Plaques zur Entstehung eines lipidreichen Zentrums, auch „nekrotischer Kern“ genannt. Mit modifizierten Lipoproteinen beladene Makrophagen produzieren Mikropartikel bzw. Exosomen (die regulatorische Mikro-RNS enthalten können), Zytokine und Wachstumsfaktoren, die wiederum zelluläre Ereignisse triggern. Während der Akkumulation der lipidreichen Makrophagen, die „Fatty Streaks“ charakterisieren, ist der Aufbau von Bindegewebe aus der extrazellulären Matrix typisch für die fortgeschrittene atherosklerotische Läsion. Die glatten Muskelzellen synthetisieren die Masse der extrazellulären Matrix der komplexen atherosklerotischen Läsion. Eine Reihe von Wachstumsfaktoren oder Zytokinen, die von mononukleären Phagozyten gebildet werden, kann die Proliferation der glatten Muskelzellen und die Produktion der extrazellulären Matrix stimulieren. Zytokine, die in den Plaques vorkommen, unter anderem IL-1 oder TNF, können die lokale Produktion von Wachstumsfaktoren induzieren. Dazu gehören der plättchenabhängige Wachstumsfaktor (PDGF), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor und andere, die zur Entwicklung der Plaque und ihrer Komplika-

kationen beitragen. Andere Zytokine, insbesondere Interferon γ (IFN- γ), das von den aktivierten T-Zellen in der Läsion stammt, können die Synthese interstitieller Kollagenformen durch glatte Muskelzellen hemmen. Diese Beispiele zeigen, dass die Atherogenese auf einer komplexen Mischung aus Mediatoren basiert, die in ihrem Gleichgewicht die Eigenschaften jeder einzelner Plaque bestimmen.

Die Akkumulation glatter Muskelzellen und deren Bildung extrazellulärer Matrix signalisiert vermutlich eine kritische Veränderung, die den fließenden Übergang einer einfachen Anhäufung von aus Makrophagen stammenden Schaumzellen in eine bindegewebige fetthaltige (fibrofatty) Läsion darstellt. So kann das von aktivierten Makrophagen, Thrombozyten und Endothelzellen erzeugte PDGF die Migration der glatten Muskelzellen, die normalerweise in der Tunica media sitzen, in die Intima stimulieren. Verschiedene lokal produzierte Wachstumsfaktoren und Zytokine können die Proliferation sowohl ursprünglicher glatter Muskelzellen und Stammzellen als auch jener, die in die Intima eingewandert sind, stimulieren. Transformierter Wachstumsfaktor β (TGF- β) ist genau wie andere Mediatoren in der Lage, die interstitielle Kollagenproduktion durch glatte Muskelzellen zu stimulieren. Diese Mediatoren werden nicht nur von benachbarten Gefäßzellen oder Leukozyten auf „parakrinem“ Weg gebildet, sondern unter gewissen Umständen auch von derselben Zelle in einem autokrinen Stoffwechselweg. Zusammen mit den Veränderungen der glatten Muskelzellen können diese nur über kurze Strecken wirksamen Mediatoren dazu führen, dass es zu einer Transformation von „Fatty Streaks“ in Läsionen mit fibrösen glatten Muskelzellen und einer reichhaltigen extrazellulären Matrix kommt.

Neben den lokalen Mediatoren können atherogene Risikofaktoren im Zusammenhang mit Blutgerinnung und Thrombose die weitere Ausbildung und Entstehung von komplizierten Läsionen fördern. Diese Einbindung rechtfertigt die Verwendung des Begriffs der Athrothrombose, um die untrennbare Verbindung zwischen Atherosklerose und Thrombose zu verdeutlichen. Die Entwicklung von „Fatty Streaks“ beginnt bereits bei morphologisch intaktem Endothel. In fortgeschrittenen Läsionen findet man dann mikroskopische Bruchstellen im Endothel. Mikrothromben, die reich an Blutplättchen sind, können sich an die umschriebenen Endothelschädigungen anlagern, was durch die darunter liegende hochthrombogene Matrix der Basalmembran gefördert wird. Aktivierte Blutplättchen setzen zahlreiche Faktoren wie PDGF und TGF- β frei, welche die thrombotische Reaktion fördern. Thrombin selbst generiert Fibrin nicht nur während der Gerinnung, sondern auch durch einen Protease-aktivierten Rezeptor, der den glatten Muskelzellen die Migration, Proliferation und Produktion extrazellulärer Matrix signalisiert. Viele wandständige arterielle Mikrothromben lösen sich ohne klinische Manifestation wieder auf. Verantwortlich dafür sind lokale Mechanismen der Fibrinolyse, Resorption und Endothelreparatur. Sie können aber auch durch die profibrotischen Funktionen der glatten Muskelzellen zur Progression der Läsion führen (Abb. 291e-2D).

Mikrogefäße

Wenn sich die atherosklerotischen Läsionen weiterentwickeln, entstehen aberrante Geflechte von Mikrogefäßen, welche in Verbindung zu den Vasa vasorum der Arterien stehen. Diese neu entwickelten Mikrogefäßnetzwerke können auf verschiedene Weise zur Entwicklung von komplizierten Läsionen beitragen. Einerseits begünstigen sie die Leukozyteninfiltration und können so als Pforte für den Ein- und Austritt der Leukozyten in das Atherom dienen. Die Mikrogefäße der Plaques können aber auch Hämorrhagien innerhalb der Plaques verursachen. Ähnlich wie die neu gebildeten Gefäße in der diabetischen Netzhaut, können die Mikrogefäße der Plaques brechen und zu fokalen Hämorrhagien führen. Ein solches Gefäßleck führt zur In-situ-Thrombose und zur Bildung von Thrombin, das wiederum durch Ligation des Protease-aktivierten Rezeptors glatte Muskelzellen und Endothelzellen aktivieren kann.

Zusätzlich zur Rolle bei der Blutgerinnung kann das Thrombin, wie zuvor beschrieben, viele Aspekte der Gefäßzellfunktion modulieren. Atherosklerotische Plaques enthalten oft Fibrin und Hämosiderin, was darauf hinweist, dass Hämorrhagien innerhalb der Plaques zu Plaquekomplikationen beitragen können.

Verkalkungen In der weiteren Entwicklung können atherosklerotische Plaques auch Kalzium einlagern. Mikrovessikel aus Zellen in den Läsionen können eine Kalzifizierung stimulieren; dieser Prozess fin-

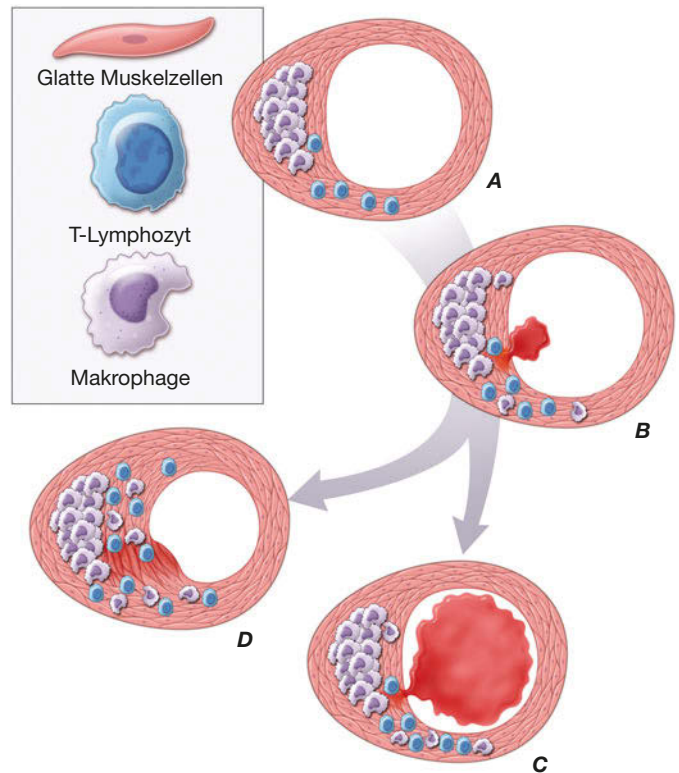


Abbildung 291e-2 Plaque-ruptur, Thrombose und Heilung. **A.** Remodeling der Arterie während der Atherogenese. Während der Initialphase wächst die Plaque meist nach außen, ohne das Lumen zu beeinträchtigen. Dieses Phänomen der „kompensatorischen Vergrößerung“ ist teilweise für die angiografische Unterschätzung einer Läsion verantwortlich. **B.** Ruptur der fibrösen Plaquehülle. Eine Ruptur führt zur arteriellen Thrombose über eine Gerinnungsaktivierung durch das Kollagen in der extrazellulären Matrix und durch Gewebefaktoren, die von Schaumzellen produziert werden. Auf diese Weise bildet sich im Bereich der Plaque-ruptur ein Nidus für einen Thrombus. Die normale Arterienwand besitzt verschiedene fibrinolytische oder antithrombotische Mechanismen, welche eine Thrombose verhindern und eine Lyse induzieren. Solche thrombotischen oder thrombolytischen Moleküle sind Thrombomodulin, Plasminogenaktivatoren vom Gewebs- und Plasminogentyp, Heparansulfat, Proteoglykane, Prostacyclin und NO. **C.** Wenn ein Gerinnsel das lokale fibrinolytische System überfordert, kann es sich vergrößern und zu einem Gefäßverschluss führen, dessen Auswirkung vom Ausmaß der Kollateralkreisläufe abhängt. Bei einem Patienten mit einer chronischen Mehrgefäßerkrankung sind in der Regel Kollateralen ausgebildet. Unter solchen Umständen kann auch ein totaler Verschluss ohne Infarkt ablaufen und sich in einem unerwartet milden oder stummen Non-ST-Hebungsinfarkt manifestieren. Bei Patienten mit einer weniger fortgeschrittenen Läsion führen eine plötzliche Plaque-ruptur und Arterienverschluss in der Regel zu einem ST-Hebungsinfarkt. Dies sind jene Patienten, bei denen ein Myokardinfarkt oder ein plötzlicher Herztod die erste Manifestation einer Atherosklerose ist. In einigen Fällen wird der Thrombus lysiert oder zu einem wandständigen Thrombus ohne Gefäßverschluss organisiert. Dies kann klinisch stumm ablaufen. **D.** Die anschließende thrombininduzierte Fibrose und Heilung verursachen eine fibroproliferative Antwort, die zu einer überwiegend fibrösen Läsion führt, die wiederum eine exzentrische Plaque mit einer hämodynamisch signifikanten Stenose produziert. Auf diese Weise kann ein nicht okklusiver, wandständiger Thrombus einen Heilungsprozess induzieren, der eine Fibrose der Läsion und eine Lumeneinengung herbeiführt, auch wenn er klinisch stumm ist oder zu einer instabilen Angina pectoris führt. Auf diese Art kann eine vulnerable Plaque mit einer dünnen fibrösen Hülle in eine stabile fibröse Plaque mit einer stärkeren Hülle umgewandelt werden. Die Angioplastie einer instabilen Plaque kann durch diese Wundheilungsmechanismen eine Läsion stabilisieren.

det meist in entzündlich veränderten Regionen statt. Die Mineralisierung von atherosklerotischen Plaques ähnelt in vielen Schritten der Knochenbildung, einschließlich der Steuerung durch Transkriptionsfaktoren wie Runx2.

Plaquebildung

Glatte Muskelzellen und Makrophagen sterben in atherosklerotischen Plaques ab. Tatsächlich zeigen komplexe Atherome häufig einen primär fibrösen Charakter mit einem Mangel an glatten Muskelzellen, im Gegensatz zum zellreichen Erscheinen weniger fortgeschrittener Läsionen. Dieser relative Mangel an glatten Muskelzellen in fortgeschrittenen Atheromen kann durch das Überwiegen von zytostatischen Mediatoren wie TGF- β und IFN- γ bedingt sein (welche die Proliferation der glatten Muskelzellen hemmen) oder auch Folge der Apoptose sein. Während der Entstehung einer atherosklerotischen Plaque findet sich eine komplexe und stark regulierte Balance zwi-

schen Aufnahme und Entfernung von Lipoproteinen und Leukozyten, Zellproliferation und Zelltod, extrazellulärer Matrixproduktion und Remodeling sowie Kalzifizierung und Neovaskularisation. Viele mit atherogenen Risikofaktoren wie Lipoproteinen, Zigarettenkonsum und Angiotensin II assoziierte Mediatoren führen zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und verändern die Funktion der intrinsischen Gefäßwandzellen und der sie infiltrierenden Leukozyten, die der komplexen Pathogenese dieser Läsionen zugrunde liegen. Daher haben Fortschritte der Gefäßbiologie das Verständnis der Mechanismen verbessert, welche die Risikofaktoren der Atherosklerose mit ihrer Pathogenese und ihren Komplikationen verbinden.

■ PATHOPHYSIOLOGISCHE KONSEQUENZEN DER ATHEROSKLEROSE

Atherosklerotische Läsionen treten in westlichen Gesellschaften ubiquitär auf, und die Prävalenz der Erkrankung nimmt weltweit zu. Die meisten Atherome verursachen keine Symptome und viele machen sich klinisch nie bemerkbar. Zahlreiche Patienten mit einer diffusen Atherosklerose erliegen anderen Erkrankungen, ohne jemals klinische Zeichen einer manifesten Atherosklerose zu beklagen. Was ist die Ursache für diese unterschiedliche klinische Manifestation der Atherosklerose?

Das Remodeling der Arterien während der Atherombildung ist unter anderem für die Variabilität des klinischen Bilds der Atherosklerose verantwortlich (**Abb. 291e-2A**). Während der initialen Phase der Entwicklung eines Atheroms wächst die Plaque in der Regel extraluminal, also nach außen. Gefäße, die von der Atherogenese betroffen sind, erhöhen ihren Durchmesser, was als *kompensatorische Vergrößerung* bekannt ist. Das wachsende Atherom beeinträchtigt so lange das arterielle Lumen nicht, solange die atherosklerotische Plaque nicht mehr als 40 % der Gesamtfläche einnimmt. Daher verursacht ein Atherom während des Großteils seiner Lebenszeit keine blutflusslimitierende Stenose.

Den Blutfluss beeinträchtigende Stenosen entwickeln sich erst später im Verlauf. Viele dieser Plaques verursachen stabile Syndrome wie eine belastungsabhängige Angina pectoris oder eine Claudicatio intermittens. Sowohl in der koronaren als auch in der übrigen Zirkulation führen selbst Verschlüsse nicht grundsätzlich zu einem Infarkt. Die Hypoxie aufgrund wiederholter Ischämieperioden führt zur Ausbildung von Kollateralfäßen im Myokard, was die Konsequenzen des akuten Verschlusses einer Koronararterie mildert. Andererseits ist heute bekannt, dass viele Läsionen, die zu akuten oder instabilen atherosklerotischen Syndromen führen, insbesondere im Koronarkreislauf, von atherosklerotischen Plaques ausgehen können, die keine hämodynamisch relevante Stenose verursachen. Solche Läsionen manifestieren sich in Angiogrammen als minimale, hämodynamisch nicht relevante Wandunregelmäßigkeiten und erfüllen oft nicht die festgelegten „Relevanzkriterien“. Von diesen nicht okklusiven Stenosen abgehende Thromben erklären vermutlich die Häufigkeit von Myokardinfarkten als Erstmanifestation einer koronaren Herzkrankheit (in mindestens einem Drittel der Fälle) bei Patienten, die vorher keine Angina pectoris aufwiesen, wie es bei hämodynamisch relevanten Stenosen der Fall sein müsste.

■ Plaqueinstabilität und -ruptur

Sektionsstudien geben einen Einblick in die mikroanatomischen Veränderungen, die zur Instabilität von hämodynamisch nicht relevanten Plaques führen. Eine oberflächliche Erosion des Endothels oder eine offene Plaqueruptur oder -fissur führt zur Ausbildung eines Thrombus, der für das Auftreten einer instabilen Angina pectoris verantwortlich ist oder den okklusiven und relativ persistierenden Thrombus entstehen lässt, der zum akuten Myokardinfarkt führt (**Abb. 291e-2B**). Die Ruptur der fibrösen Plaquehülle (**Abb. 291e-2C**) ermöglicht den Kontakt von Gerinnungsfaktoren im Blut mit dem hochthrombogenen Gewebefaktor, der von Schaumzellen im lipidreichen Kern der Plaques exprimiert wird. Falls der entstehende Thrombus nicht okklusiv ist oder nur vorübergehend besteht, kann die Plaqueruptur symptomlos vorbeigehen oder ischämische Symptome wie eine belastungsunabhängige Angina verursachen. Okklusive Thromben, die weiter bestehen, verursachen häufig einen akuten Myokardinfarkt, vor allem wenn ein Kollateralkreislauf fehlt. Wiederholte Episoden aus Plaqueruptur und -heilung sind möglicherweise ein Mechanismus für die Umwandlung von „Fatty Streaks“ in eine komplexere fibröse Läsion (**Abb. 291e-2D**). Der Heilungsprozess in Arterien erfordert, ähnlich wie jener bei Hautwunden, die Ausbildung einer neuen extrazellulären Matrix und Fibrose.

Nicht alle Atherome zeigen die gleiche Neigung zur Ruptur. Studien der Pathologie von Plaques, welche für einen akuten Myokardinfarkt verantwortlich sind, zeigen einige charakteristische Merkmale. Plaques, die zur Bildung von Thromben geführt haben, besitzen eine dünne fibröse Hülle, relativ große Lipidkerne, eine hohe Konzentration von Makrophagen, nach außen gerichtetes Remodeling und (eher fleckige als dichte) Verkalkungen. Morphometrische Studien solcher Läsionen zeigten, dass überwiegend Makrophagen und T-Lymphozyten am Ort der Plaqueruptur vorkommen. Andererseits findet man an Stellen der Plaqueruptur relativ wenig glatte Muskelzellen. Zellen, die sich an den Rupturstellen konzentrieren, sind Marker einer aktivierten Entzündung. Darüber hinaus weisen Patienten mit aktiver Atherosklerose und akutem Koronarsyndrom allgemeine Entzündungszeichen auf. Entzündungsmediatoren können Prozesse regulieren, welche die Integrität der fibrösen Plaquehülle und deren Rupturneigung regulieren. So kann das T-Zell-abhängige Zytokin IFN- γ , das in den atherosklerotischen Plaques vorkommt, das Wachstum und die Kollagensynthese von glatten Muskelzellen hemmen. Zusätzlich können Zytokine aus aktivierten Makrophagen und T-Zellen aus atherosklerotischen Plaques die Expression von Genen fördern, die für Proteinasen kodieren, welche die extrazelluläre Matrix in der Plaquehülle vermindern. Dadurch können Entzündungsmediatoren die Kollagensynthese reduzieren, welche für die Stabilität und die Reparatur der fibrösen Hülle notwendig ist, was wiederum die Plaquehülle schwächt und deren Rupturneigung erhöht (sogenannte vulnerable Plaques; **Abb. 291e-3**). Im Gegensatz zu vulnerablen Plaques sind jene mit einer dichten extrazellulären Matrix und einer relativ dicken fibrösen Hülle und ohne wesentlichen Tissue-Factor-reichen Lipidkern generell resistenter im Hinblick auf eine Ruptur und verursachen seltener eine Thrombose.

Neben dem Ausmaß der Lumenreduktion, die eine atheromatöse Plaque verursacht, gibt es weitere funktionelle Merkmale, die ihre klinischen Manifestationen beeinflussen. Das bessere Verständnis der Plaquebiologie erlaubt Einblicke in die verschiedenen Mechanismen, die dazu führen, dass Plaques klinisch manifest werden oder für lange Zeit ruhig und stabil bleiben und nur punktuell zu bestimmten Zeiten akute Komplikationen verursachen. Das zunehmende Wissen über die Atherogenese lässt neue Verbindungen zu den nachfolgend diskutierten Risikofaktoren erkennen. Es weist den Weg, durch den aktuelle therapeutische Ansätze die Spätergebnisse verbessern, und eröffnet neue Ansätze für zukünftige Interventionen.

PRÄVENTION UND BEHANDLUNG

■ ATHEROSKLEROTISCHE RISIKOFAKTOREN

Die systematischen Untersuchungen der atherosklerotischen Risikofaktoren beim Menschen umfassen experimentelle Studien genauso wie Querschnittsstudien und unbefristete Langzeitstudien. Die prospektive Framingham-Herzstudie unterstützte die Hypothese, wonach Hypercholesterinämie, Hypertonie und andere Faktoren mit einem kardiovaskulären Risiko verbunden sind. Ähnliche Beobachtungsstudien innerhalb und außerhalb der USA weisen auf eine Bedeutung der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen hin.

Vom praktischen Standpunkt betrachtet ist es sinnvoll, die kardiovaskulären Risikofaktoren in zwei Kategorien einzuteilen: Faktoren, die durch Änderungen des Lebensstils oder durch pharmakologische Interventionen modifiziert werden können, und essenzielle Faktoren wie Alter und Geschlecht, die nicht modifiziert werden können. Die Evidenzdaten für die verschiedenen Risikofaktoren sind unterschiedlich. Hypercholesterinämie und Hypertonie sind unbestrittene Prädiktoren für ein koronares Risiko. Die Bedeutung der anderen so genannten nicht traditionellen Risikofaktoren, wie Homocystein, Lipoprotein (a) oder Infektionen, bleibt umstritten. Außerdem sind vermutlich einige der Biomarker, die das kardiovaskuläre Risiko abschätzen lassen, nicht ursächlich an der Entwicklung der Krankheit und ihrer Komplikationen beteiligt. Genomweite Assoziationsstudien und Studien mit Mendel-Randomisierung haben dazu beigetragen, dass Merkmale eines erhöhten Risikos und für die Krankheitsentstehung ursächlich verantwortliche Faktoren unterschieden werden können. So zeigen neuere genetische Untersuchungen, dass C-reaktives Protein (CRP) selbst nicht zur Atherogenese beiträgt, wohl aber deren Risiko vorhersagen kann, wohingegen Lipoprotein (a) und Apolipoprotein C3 kausale Risikofaktoren darstellen. **Tabelle 291e-1** listet einige Risikofaktoren für Atherosklerose auf. Die folgenden Abschnitte beschreiben diese Risikofaktoren und die Möglichkeiten, sie zu modifizieren.

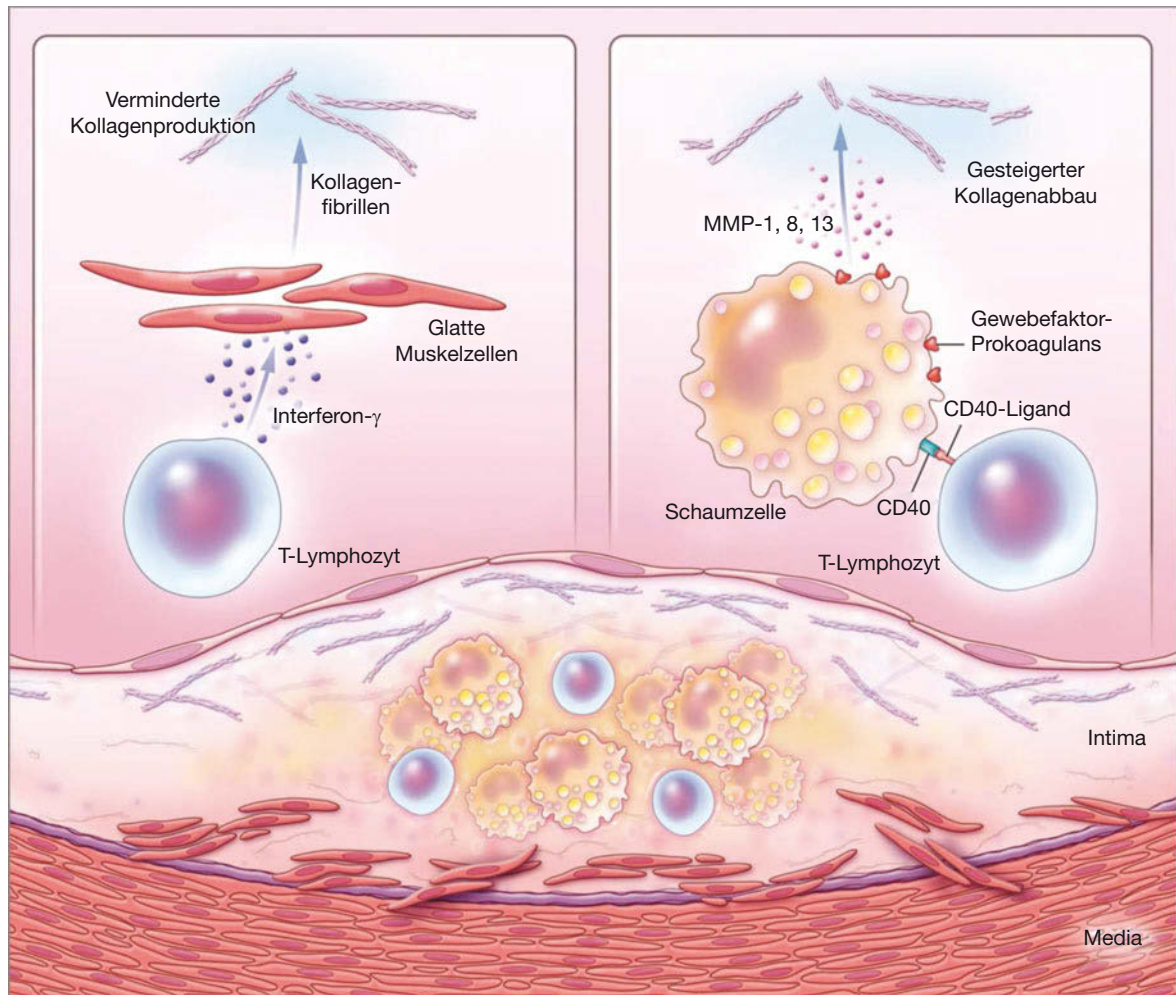


Abbildung 291e-3 Inflammatorische Pfade, die zu einer Plaqueruptur und Thrombose prädisponieren. Der Querschnitt durch eine atheromatöse Plaque im unteren Bereich der Abbildung zeigt einen zentralen Lipidkern, der Schaumzellen (gelb) und T-Lymphozyten (blau) enthält. Die Intima und Media enthalten außerdem arterielle glatte Muskelzellen (rot), welche die Quelle arteriellen Kollagens (als Tripelhelix abgebildet) darstellen. Aktivierte T-Lymphozyten (T1-Helferzellen) setzen Interferon γ frei, wodurch die Bildung von neuem interstitiellem Kollagen gehemmt wird, welches zur Reparatur und Aufrechterhaltung der fibrösen Kappe der Plaque notwendig ist (oben links). Die T-Lymphozyten können auch die Makrophagen der Intimaläsion aktivieren, indem sie den inflammatorischen Mediator CD40-Ligand (CD154) bilden, der an seinen Rezeptor (CD40) auf Makrophagen bindet. Dieser inflammatorische Signalweg führt zu einer übermäßigen Produktion interstitieller Kollagenasen (Matrix-Metalloproteinasen MMP-1,-8 und -13), welche den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Kollagenabbaus katalysieren (rechts oben). Eine Bindung an den CD40-Rezeptor führt außerdem zu einer verstärkten Produktion von Gewebefaktor-Prokoagulan. Daher bedroht eine Entzündung das Kollagen der fibrösen Kappe auf zweierlei Art: einerseits wird die Synthese gehemmt und andererseits der Abbau gefördert. Somit steigt die Gefahr einer Ruptur. Eine entzündliche Aktivierung führt auch zu einer gesteigerten Produktion von Gewebefaktor, der die Thrombusformation in der rupturierten Plaque fördert. Die erwähnten Mechanismen stellen das Bindeglied zwischen der Inflammation der Plaque und thrombotischen Komplikationen der Atherosklerose, einschließlich eines akuten Koronarsyndroms, dar. (Nach P Libby: *N Engl J Med* 368:2004, 2013.)

TABELLE 291e-1 Wichtige atherosklerotische Risikofaktoren

Erhöhtes LDL-Cholesterin
Tabakkonsum
Hypertonie (RR \geq 140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation)
Niedriges HDL-Cholesterin ^a (< 1,0 mmol/l bzw. < 40 mg/dl)
Diabetes mellitus
Familienanamnese positiv für frühzeitige koronare Herzkrankheit
Alter (Männer \geq 45 Jahre, Frauen \geq 55 Jahre)
Risikofaktoren durch die Lebensführung
Adipositas (BMI \geq 30 kg/m ²)
Bewegungsmangel
Ernährungsgewohnheiten
Neu entdeckte Risikofaktoren
Lipoprotein (a)
Prothrombotische Faktoren
Proinflammatorische Faktoren
Gestörte Nüchtern glukose
Subklinische Atherogenese

^a Ein HDL-Cholesterin \geq 1,6 mmol/l (\geq 60 mg/dl) gilt als „negativer“ Risikofaktor.

Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index; HDL = High-density-Lipoprotein; LDL = Low-density-Lipoprotein; RR = Blutdruck.

Lipidstoffwechselstörungen

Veränderungen der Plasmalipoproteine und Störungen im Lipidmetabolismus sind die am besten etablierten und am besten verstandenen Risikofaktoren der Atherosklerose. **Eine Beschreibung der Lipoproteine und eine ausführliche Besprechung des Lipoproteinmetabolismus erfolgt in Kapitel 356.**

Das American College of Cardiology und die American Heart Association (ACC/AHA) haben im Jahr 2013 neue Leitlinien zu Risikostratifizierung, Lebensstilveränderungen und Management des Cholesterinspiegels veröffentlicht. Die Kommissionen, welche die Leitlinien erarbeiteten, orientierten sich an einem evidenzbasierten Zugang. Die Cholesterin-Leitlinien 2013 betonen die Rolle von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktaseinhibitoren (HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren = Statine) im Vergleich zu anderen Arten lipidmodulierender Medikamente (z. B. Fibrate, Cholesterinresorptionshemmer wie Ezetimib und Niacinderivate). In der Leitlinie wird erläutert, dass es derzeit keine randomisierten Studien gibt, die eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch andere lipidmodulierende Substanzen als Statine zeigen konnten. In der Leitlinie werden vier Patientengruppen definiert, die von einer Statintherapie profitieren (**Tab. 291e-2**): (1) alle Patienten mit klinisch manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur „Sekundärprävention“; (2) Patienten mit einem LDL-Cholesterin > 190 mg/dl ohne sekundäre Ursache wie einer hohen Aufnahme von gesättigten oder Trans-Fettsäuren, bestimmten Medikamenten oder diversen Erkrankungen; (3) Diabetiker ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Alter zwischen 40 und 75 Jahren mit einem LDL-Cho-

lesterin von 70–189 mg/dl; und (4) Patienten ohne klinisch manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung und ohne Diabetes mit einem LDL-Cholesterin von 70–189 mg/dl und einem kalkulierten Risiko für eine klinisch manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrän-

kung von > 7,5 %. Ein auf gepoolten Kohorten basierter Online-Risikorechner dient der Kalkulation des bestehenden Risikos (http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp). Es existieren weitere validierte Risikorechner, die auf der Familienanamnese bezüglich KHK bzw. auf Entzündungsmarkern (hochsensitives CRP; hsCRP) basieren (<http://reynoldsriskscore.org>). Außerdem stehen für die Risikostratifizierung Applikationen für mobile Geräte zur Verfügung.

Die Leitlinie 2013 empfiehlt einen patientenorientierten Zugang, bei dem der Arzt mit dem Patienten Risiken und Nutzen einer Statintherapie abwägt und die Entscheidung nicht nur aufgrund eines kalkulierten Risikos oder einer beliebigen Einteilung in eine Kategorie getroffen wird. Außerdem wird betont, dass eine medikamentöse Therapie keinen Ersatz für einen gesunden Lebensstil darstellt. Zusätzlich gibt die Leitlinie einige praktische Empfehlungen zum Management von muskulären Symptomen unter einer Statintherapie ab, welche für viele Patienten und Ärzte Grund zur Sorge sind.

Als wesentliche Neuerung gibt die Leitlinie 2013 im Gegensatz zu früheren Leitlinien keinen bestimmten LDL-Wert als Therapieziel vor. Dieser Entschluss wurde gefasst, da bei großen klinischen Studien die Dosis nicht nach Zielwert titriert wurde, sondern eine fixe Dosis des Statins verabreicht wurde. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt unterschiedliche Intensitäten der Statintherapie auf Basis der jeweiligen Risiko-

TABELLE 291e-2 Zusammenfassung der vier Patientengruppen, die laut ACC/AHA-Leitlinie 2013 zur Einstellung der Cholesterin-Blutwerte von einer Statintherapie infolge einer Reduktion des atherosklerotischen kardiovaskulären Risikos profitieren

- Klinisch manifeste ASCVD („Sekundärprävention“)
- LDL-Cholesterin > 190 mg/dl ohne sekundäre Ursache (z. B. gesättigte/Trans-Fettsäuren, Medikamente, bestimmte Erkrankungen)
- Primärprävention bei Diabetes mellitus: Alter 40–75 Jahre, LDL-Cholesterin 70–189 mg/dl
- Primärprävention ohne Diabetes mellitus: Alter 40–75 Jahre, LDL-Cholesterin 70–189 mg/dl, geschätztes ASCVD-Risiko > 7,5 %

Abkürzungen: ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ASCVD = atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung.

Quelle: Nach NJ Stone et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. J Am Coll Cardiol 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.

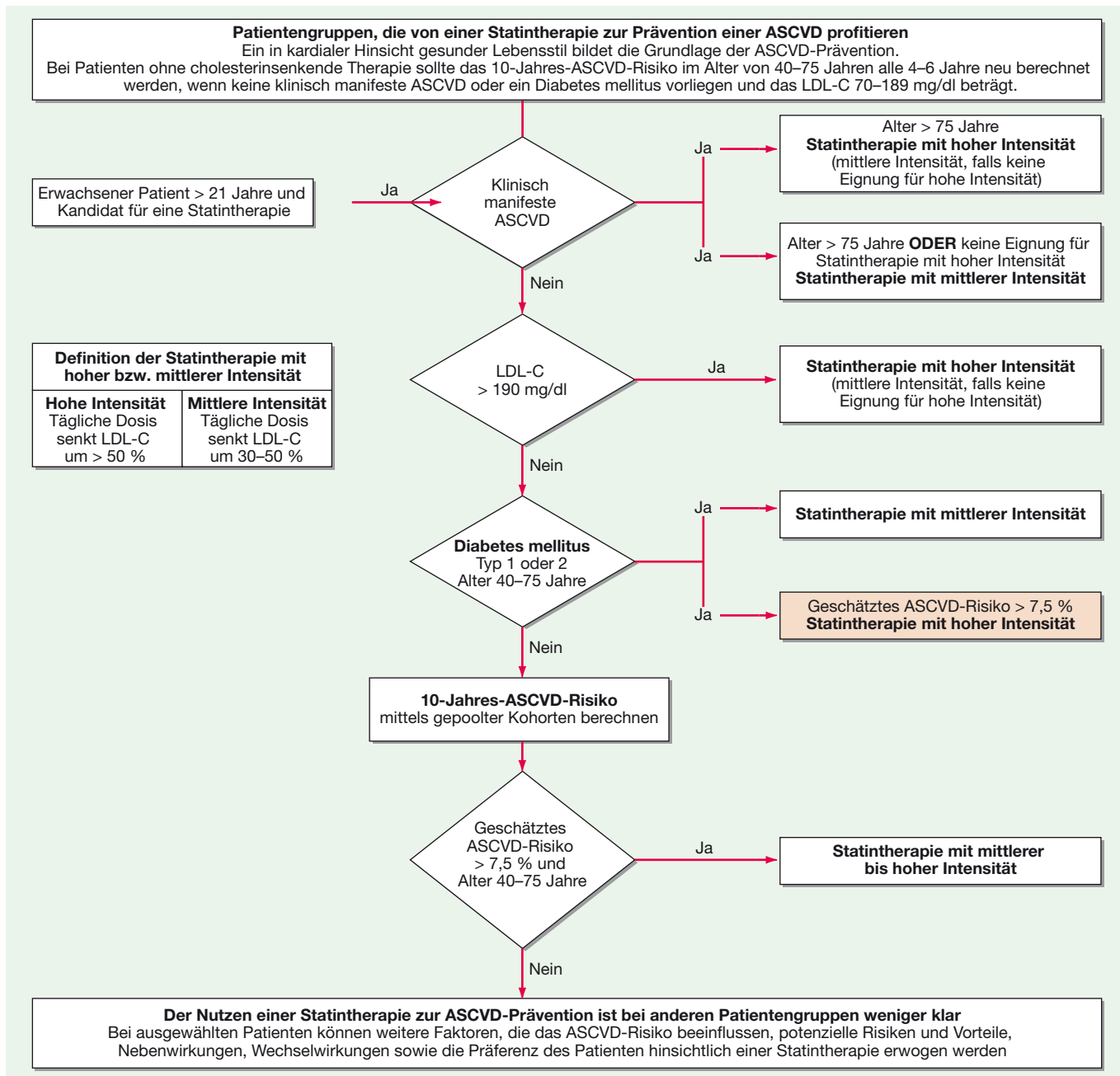


Abbildung 291e-4 Wesentliche Empfehlungen zur Statintherapie zur Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (ASCVD). LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin. (Aus NL Stone et al: J Am Coll Cardiol, 2013, doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.)

Der Fokus der Leitlinie 2013 auf Statinen basiert auf einer breiten Evidenz, die für die Wirksamkeit dieser Substanzklasse zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und ein akzeptables Risiko-Nutzen-Verhältnis (Abb. 291e-5) spricht. Da mittlerweile alle Statinpräparate als Generika erhältlich sind, stellen die Behandlungskosten meist kein Hindernis mehr dar.

Die klinische Anwendung dieser effektiven pharmakologischen Strategien der LDL-Senkung hat die Rate kardiovaskulärer Ereignisse deutlich gesenkt; allerdings ist das residuale Risiko auch bei Patienten, die eine Statintherapie mit hoher Intensität erhalten, beträchtlich. Daher werden in aktuellen Studien Alternativen untersucht, die das verbleibende Restrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen trotz Statintherapie senken sollen. In genetischen Untersuchungen wurde Proprotein-Convertase-Subtilisin-Kexin-like 9 (PCSK9) als ein Regulator des LDL-Spiegels mit Bedeutung für das kardiovaskuläre Outcome identifiziert. Die Wechselwirkung zwischen dem LDL-Rezeptor und PCSK9 führt zu einem rascheren Abbau des Rezeptors und somit zu einer höheren Konzentration des zirkulierenden LDL-Cholesterins. Genetische Varianten mit geringerer PCSK9-Aktivität scheinen eine protektive Wirkung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zu besitzen. Monoklonale Antikörper, die PCSK9 neutralisieren, führen sogar bei Statin-behandelten Patienten zu niedrigeren LDL-Spiegeln und werden derzeit als neue Behandlungsalternative zur Senkung des kardiovaskulären Risikos untersucht.

Der Nutzen einer lipidsenkenden Therapie äußert sich nicht in einer deutlichen Regression von obstruktiven koronaren Läsionen. Angiografisch oder mittels endovaskulärer Bildgebung kontrollierte Studien einer lipidsenkenden Therapie haben eine nur leichte Reduktion von Koronararterienstenosen während der Studiendauer gezeigt. In den gleichen Studien fand sich allerdings eine deutliche Reduktion von koronaren Ereignissen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Nutzen der lipidsenkenden Therapie mit Statinen keine Reduktion des Stenosegrads erfordert. Vielmehr wird der Nutzen auf eine Stabilisierung von atherosklerotischen Läsionen ohne eindeutige Stenosereduktion zurückgeführt. Eine solche Stabilisierung von atherosklerotischen Läsionen und die damit verbundene Senkung der Häufigkeit koronarer Ereignisse wird, wie zuvor beschrieben, auf das Herauslösen von Lipiden oder die Beeinflussung pathophysiologischer

Prozesse bei der Atherogenese zurückgeführt. Hinzu kommt, dass Läsionen sich zunächst eher vom Lumen weg als in das Lumen hinein entwickeln, sodass eine Schrumpfung solcher Plaques in den Angiogrammen nicht in Erscheinung tritt. Der Nutzen einer LDL-Senkung durch Statine, wie er in einer Vielzahl von Studien beschrieben wurde, basiert nicht allein auf einer absoluten Reduktion der Blutfette, sondern auch auf einer lipidunabhängigen direkten Modulation der Plaquebiologie.

Da die Prävalenz des metabolischen Syndroms und von Diabetes mellitus zunimmt, finden sich bei vielen Patienten niedrige HDL-Spiegel (HDL-Cholesterin < 1 mmol/l bzw. 40 mg/dl). Der HDL-Ausgangswert korreliert ohne Zweifel mit dem zukünftigen kardiovaskulären Risiko. Dennoch wird der Nutzen von Therapien, welche den HDL-Cholesterinspiegel anheben, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken, angezweifelt. Im Blut verhalten sich die HDL-Spiegel umgekehrt proportional zu den Triglyzeridspiegeln, und die unabhängige Bedeutung des HDL-Spiegels für das kardiovaskuläre Risiko ist bisher ungeklärt. Die Leitlinie 2013 empfiehlt keine spezifische Therapie zur Anhebung des HDL-Spiegels. Tatsächlich konnten mehrere rezente Studien keine Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes durch Anhebung des HDL-Cholesterins nachweisen und aktuelle genetische Untersuchungen ergaben Zweifel, ob ein niedriges HDL-Cholesterin einen kausalen Risikofaktor für atherosklerotische Ereignisse darstellt. Gewichtsabnahme und körperliche Aktivität können zu einem höheren HDL-Spiegel führen und diese Lebensstilveränderungen sind uneingeschränkt zu empfehlen (Tab. 291e-3). Nikotinsäure, insbesondere in Kombination mit Statinen, kann das HDL-Cholesterin erhöhen, allerdings konnte in Studien für Nikotinsäure keine Reduktion des kardiovaskulären Risikos nachgewiesen werden. Agonisten an nukleären Rezeptoren, welche die HDL-Spiegel erhöhen, sind ein weiterer vielversprechender Ansatz zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Allerdings konnte nicht bei allen Patienten, die mit den Antagonisten der Peroxisome-Proliferator-activated-Rezeptoren alpha und gamma (PPAR- α und γ) behandelt wurden, ein besseres kardiovaskuläres Ergebnis beobachtet werden und zumindest einige der PPAR-Agonisten haben das kardiovaskuläre Ergebnis sogar verschlechtert. Andere in der klinischen Entwicklung befindliche Pharmaka erhöhen HDL-Cholesterin durch Hemmung des Cholesterinester-Transfer-

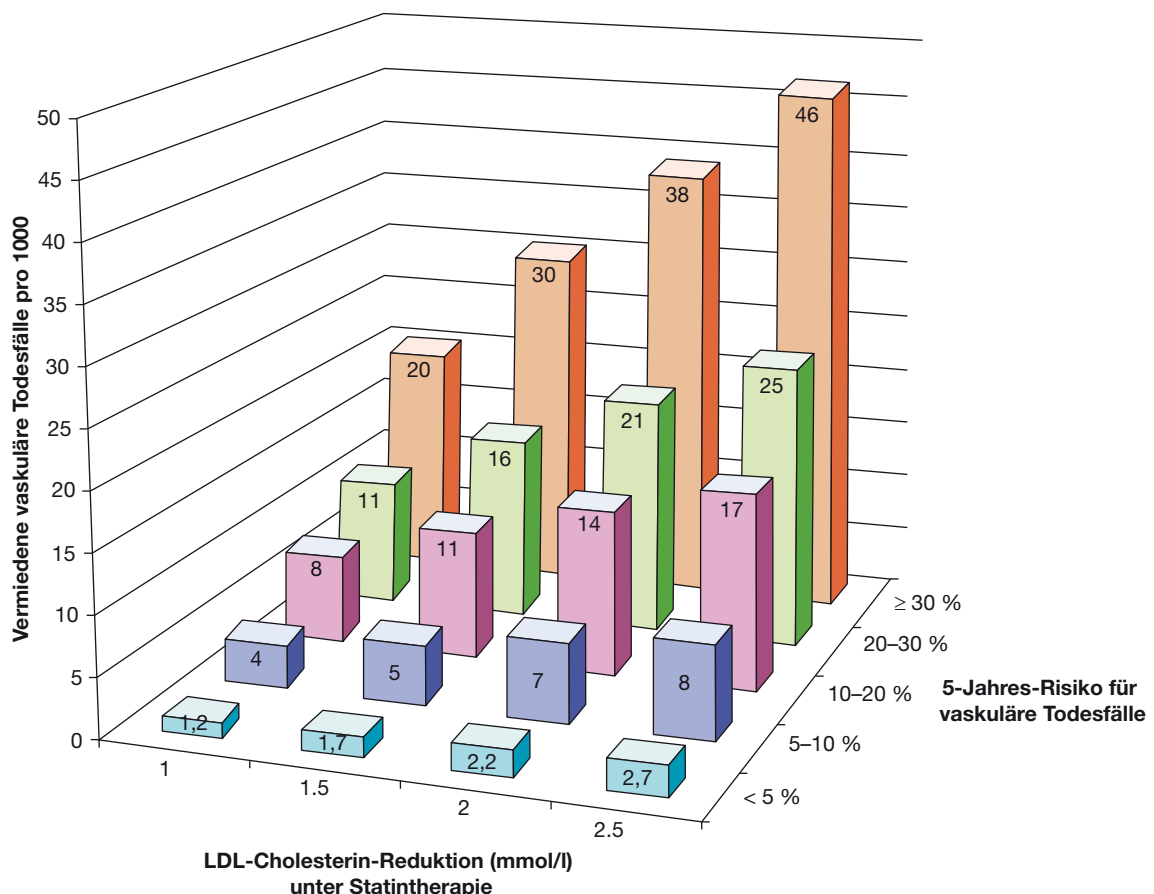


Abbildung 291e-5 Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists Collaboration auf Basis von 27 randomisierten klinischen Studien zur Statintherapie. Es fand sich eine deutliche Abnahme sowohl von vaskulären Ereignissen als auch vaskulären Todesfällen (nicht gezeigt) in Abhängigkeit vom Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung mittels Statintherapie. Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Metaanalyse für vaskuläre Todesfälle. (Aus *Lancet* 380:581, 2012.)

TABELLE 291e-3 Empfehlungen zu herzgesunder Ernährung und körperlicher Aktivität aus der ACC/AHA-Leitlinie 2013 für Lebensstilveränderungen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos

Erwachsene Personen sollten zu einem herzgesunden Lebensstil ermutigt werden:

- Ernährungsplan mit Schwerpunkt auf Gemüse, Obst und Vollkornprodukten; Milchprodukte mit niedrigem Fettgehalt, Geflügel, Fisch, Hülsenfrüchte, nicht tropische pflanzliche Öle und Nüsse; beschränkte Konsumation von Natrium, Süßigkeiten, gesüßten Getränken und rotem Fleisch
 - Adaption dieses Ernährungsplans an die jeweiligen Kalorienbedürfnisse, persönliche und kulturelle Präferenzen und Ernährungsvorschriften aufgrund anderer Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus)
 - Erreichen der Ernährungsumstellung durch Ernährungspläne wie DASH-Diät, Ernährungsplan der USDA oder AHA-Diät
- 2,5 Stunden/Woche aerobes Training mit mittlerer Intensität oder 75 Minuten/Woche aerobes Training mit hoher Intensität bzw. eine adäquate Kombination aus mittlerer und hoher Intensität. Die aerobe körperliche Aktivität sollte in Einheiten von mindestens 10 Minuten erfolgen, am besten über die ganze Woche verteilt
- Erreichen und Halten eines gesunden Körpergewichts. Für diesbezügliche Empfehlungen siehe den Obesity Expert Panel Report 2013

Abkürzungen: ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension; USDA = U.S. Department of Agriculture.

Quelle: Nach RH Eckel et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 2013, doi:10.1016/j.jacc.2013.11.003.

Proteins CETP). Zwei dieser Substanzen wurden in großen klinischen Studien untersucht und es konnte keine Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes nachgewiesen werden. Derzeit laufen klinische Studien zur Wirksamkeit zweier weiterer CETP-Hemmer, die nicht alle unerwünschten Wirkungen der ersten untersuchten Substanzen dieser Gruppe aufweisen.

Der Mechanismus, durch den erhöhte LDL-Spiegel die Atherosklerose fördern, basiert möglicherweise zum Teil auf oxidativen Veränderungen. Dennoch konnte in methodisch einwandfreien, kontrollierten Studien keine Verbesserung des koronaren Outcomes durch antioxidative Vitamine nachgewiesen werden. Was atypische Risikofaktoren wie Homocystein oder Infektionen betrifft, konnte in großen klinischen Studien keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Senkung des Homocysteinspiegels bzw. durch Antibiotikagabe nachgewiesen werden. Daher unterstützt die vorhandene Datenlage nicht die Anwendung von Vitaminen oder Antibiotika zur Senkung des kardiovaskulären Risikos.

Hypertonie

(Siehe auch Kap. 298) Die meisten epidemiologischen Daten belegen einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Atherosklerosierisiko und viele klinische Belege zeigen, dass eine pharmakologische Behandlung der Hypertonie das Risiko von Schlaganfall, Herzinsuffizienz und koronaren Ereignissen vermindert.

Diabetes mellitus, Insulinresistenz und das metabolische Syndrom

(Siehe auch Kap. 417) Die meisten Patienten mit Diabetes mellitus versterben an der Atherosklerose bzw. ihren Komplikationen. Die Überalterung und die dramatische Häufung der Adipositas verursachen eine fast epidemische Zunahme des Typ-2-Diabetes in den Vereinigten Staaten und Europa. Das mit der Insulinresistenz einhergehende veränderte Lipidprofil, das auch als *diabetische Dyslipidämie* bezeichnet wird, trägt zumindest teilweise zu dem bei Typ-2-Diabetikern erhöhten kardiovaskulären Risiko bei. Diabetische Patienten haben zwar häufig durchschnittliche LDL-Cholesterin-Spiegel; die LDL-Partikel scheinen allerdings kleiner und dichter und damit atherogener zu sein. Weitere Merkmale der diabetischen Dyslipidämie sind ein vermindertes HDL und erhöhte Triglyzeride. Außerdem liegen Adipositas, Insulinresistenz und Dyslipidämie häufig gleichzeitig mit einer Hypertonie vor. Diese häufig anzutreffende Kombination von Risikofaktoren wird als *metabolisches Syndrom* (Kap. 422) bezeichnet. Trotz berechtigter Bedenken darüber, ob der Häufung dieser Risikofaktoren ein größerer Krankheitswert zukommt als jeder einzelnen Komponente, ist das Konzept des metabolischen Syndroms klinisch gut nutzbar.

Therapeutische Ansatzpunkte bei diesen Patienten sind die zugrundeliegenden Ursachen wie Adipositas und Bewegungsmangel, die

durch Änderungen der Lebensgewohnheiten beeinflusst werden können (siehe unten). Eine möglichst strenge Blutzuckereinstellung reduziert das Risiko von makrovaskulären Komplikationen wesentlich deutlicher als die Häufigkeit von mikrovaskulären Komplikationen wie Retinopathie oder Nierenarterienerkrankungen. Tatsächlich scheint eine „straffe“ glykämische Kontrolle die Komplikationsrate bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu erhöhen, sodass die aggressive Kontrolle anderer Risikofaktoren dieser Population noch mehr in den Vordergrund rückt. In diesem Sinne haben zahlreiche klinische Studien den uneingeschränkten Nutzen von Statinen bei Diabetikern, unabhängig vom jeweiligen LDL-Cholesterin-Spiegel, belegt (nicht jedoch bei terminaler Niereninsuffizienz oder fortgeschrittener Herzinsuffizienz). Unter den oralen Antidiabetika haben die Metformine die beste Datenlage hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Für die neuen oralen Antidiabetika Saxagliptin und Alogliptin, bei denen es sich um Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) handelt, konnte in ausreichend dimensionierten Studien kein Vorteil im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko nachgewiesen werden. Saxagliptin war sogar mit einer leichten Zunahme der Herzinsuffizienz assoziiert.

Anders ist dies für Empagliflozin, einem blutzuckersenkenden und antidiabetischen Wirkstoff aus der Gruppe der SGLT2-Hemmer. Er wirkt über die selektive Hemmung des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT2), der an der Niere für die Reabsorption der Glukose verantwortlich ist. In der EMPA-REG-Outcome-Studie reduzierte die Substanz das Herz-Kreislauf-Risiko bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ursache traten unter Empagliflozin signifikant seltener auf als unter Placebo (3,7 % versus 5,9 %).

Diabetiker scheinen besonders von antihypertensiven Therapien zu profitieren, welche die Angiotensin-II-Wirkung hemmen. Daher sollte die antihypertensive Therapie bei Patienten mit metabolischem Syndrom möglichst immer einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker umfassen. Häufig ist eine antihypertensive Kombinationstherapie erforderlich, um den in den Leitlinien 2013 festgelegten Zielblutdruck für Diabetiker über 18 Jahren von < 140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch zu erreichen.

Männliches Geschlecht/Postmenopause

Viele Studien in den letzten Dekaden haben ein erhöhtes kardiales Risiko bei Männern im Vergleich zu prämenopausalen Frauen gezeigt. Nach der Menopause steigt das kardiale Risiko bei Frauen an. Obwohl Beobachtungsstudien und experimentelle Studien gezeigt haben, dass eine Östrogensatztherapie das koronare Risiko verringert, konnte in großen randomisierten Studien nicht belegt werden, dass Östrogene in Kombination mit Gestagenen den Verlauf einer koronaren Herzkrankheit verbessern. Im Rahmen der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) wurden postmenopausale Frauen, die einen akuten Herzinfarkt überlebt haben, randomisiert mit einer Östrogen/Gestagen-Kombination oder Placebo behandelt. Die Studie zeigte keine allgemeine Reduktion im Hinblick auf ein neuerliches koronares Ereignis im aktiven Behandlungsarm. In der frühen Phase der fünfjährigen Beobachtungszeit fanden sich eher mehr vaskuläre Ereignisse bei den behandelten Frauen. Auch im Rahmen einer ausgedehnten Nachbeobachtungsphase konnte kein Nutzen bei der Behandlungsgruppe ermittelt werden. Der Studienarm der Women's Health Initiative (WHI) mit ähnlichem Regime aus Östrogen und Gestagen musste vorzeitig beendet werden, da es zwar in wenigen Fällen, aber dennoch signifikant häufiger zu kardiovaskulären Ereignissen, Schlaganfällen und Mammakarzinomen gekommen war. Der Studienarm der WHI mit Östrogen und Gestagen wurde wegen einer Zunahme von Schlaganfällen vorzeitig geschlossen und konnte in einer siebenjährigen Nachbeobachtungsphase keinen Schutz vor Herzinfarkten oder einem koronaren Herztod belegen. Die Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse ist vermutlich Folge zunehmender Thromboembolien (Kap. 413). Ärzte sollten mit Frauen gemeinsam die vorhandenen Informationen aufarbeiten und so das nachgewiesene, aber geringe Risiko einer koronaren Herzerkrankung durch Östrogen mit/ohne Gestagen gegenüber den postmenopausalen Beschwerden und einer Osteoporose gewichten, wobei persönliche Vorlieben mit berücksichtigt werden müssen. Post-hoc-Analysen aus Beobachtungsstudien lassen vermuten, dass eine Östrogen-therapie bei Frauen vor oder nahe an der Menopause bezogen auf das kardiovaskuläre Risiko vorteilhafter sein könnte als bei den Frauen, die in die WHI-Studie eingeschlossen wur-

den. Somit scheinen der Zeitpunkt in Bezug zur Menopause und das Lebensalter, in dem mit der Östrogentherapie begonnen wird, das Risiko-Nutzen-Verhältnis zu bestimmen.

Die fehlende Wirksamkeit einer Östrogentherapie zur Senkung des kardiovaskulären Risikos weist darauf hin, dass die Aufmerksamkeit im Hinblick auf modifizierbare Risikofaktoren bei Frauen erhöht werden sollte. In einer Metaanalyse wurde die Wirksamkeit von Statinen sowohl zur Primär- als auch Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Frauen gezeigt.

Hyperkoagulabilität oder Störungen der Fibrinolyse

Die Thrombose ist die schwerwiegendste Komplikation der Atherosklerose. Die Fähigkeit, Thromben zu bilden und/oder Gerinnsel zu lysieren, kann eindeutig die Manifestation einer Atherosklerose beeinflussen. Eine Thrombose, die durch eine Atheromruptur und den darauf folgenden Heilungsprozess ausgelöst wird, fördert das Plaquewachstum. Einige individuelle Charakteristika können die Thrombose und ihre Fibrinolyse beeinflussen und sind als mögliche koronare Risikofaktoren etabliert. So ist der Fibrinogenspiegel ein eigenständiger koronarer Risikofaktor unabhängig vom Lipoproteinprofil.

Die Stabilität eines arteriellen Thrombus hängt von der Balance zwischen fibrinolytischen Faktoren, wie Plasminogen, und Inhibitoren des fibrinolytischen Systems, wie Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), ab. Patienten mit Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom weisen erhöhte PAI-1-Plasmaspiegel auf, was vermutlich zu ihrem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse beiträgt. Lp(a) (Kap. 421) kann die Fibrinolyse modulieren, und Patienten mit erhöhtem Lp(a) weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf.

Acetylsalicylsäure vermindert die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse in mehrfacher Hinsicht. In Kapitel 293 wird die Therapie mit Acetylsalicylsäure bei stabiler Angina pectoris besprochen. Kapitel 294 widmet sich den Empfehlungen zur Therapie des akuten Koronarsyndroms mit Acetylsalicylsäure, und Kapitel 446 beschreibt die Bedeutung von Acetylsalicylsäure bei der Schlaganfallprophylaxe. Gepoolte Studienergebnisse zeigen, dass zur Primärprävention verabreichte, niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (81 mg/d oder 325 mg jeden 2. Tag) das Risiko für einen erstmaligen Myokardinfarkt bei Männern reduzieren kann. Obwohl die Women's Health Initiative (WHI) zeigte, dass die Gabe von 100 mg Aspirin an jedem 2. Tag das Schlaganfallrisiko um 17 % senkte, verhinderte es den Herzinfarkt bei Frauen nicht. Die aktuellen Richtlinien der American Heart Association (AHA) empfehlen niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (75–160 mg/d) für Frauen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (≥ 20 % Zehn-Jahres-Risiko), für Männer mit einem mehr als 10% igen Zehn-Jahres-Risiko sowie für alle Patienten mit nachgewiesener

kardiovaskulärer Erkrankung, wenn sie es tolerieren und keine Kontraindikationen vorliegen.

Entzündung

Immer mehr klinische Belege weisen darauf hin, dass Entzündungsmarker mit dem koronaren Risiko korrelieren. So können erhöhte Spiegel von C-reaktivem Protein (gemessen als hochsensitives CRP) das Risiko eines Myokardinfarktes vorhersagen. CRP-Spiegel korrelieren auch mit der Ereignisrate bei Patienten mit einem akuten koronaren Syndrom. Im Gegensatz zu zahlreichen anderen neu erkannten Risikofaktoren liefert das CRP zusätzlich Informationen zu den bereits etablierten Risikofaktoren, auf denen z. B. der Framingham Score basiert (Abb. 291e-6). Randomisierte Mendel-Studien bestätigen die ursächliche Beteiligung von CRP an der kardiovaskulären Erkrankung nicht. Daher ist CRP wohl eher ein validierter Biomarker des Risikos als ein direkter pathogenetischer Faktor.

Akutphaseproteine wie Fibrinogen und CRP sind allgemein bei Infektionen erhöht und nicht nur bei vaskulären Entzündungsherden. Das viszerale Fettgewebe setzt proinflammatorische Zytokine frei, welche die CRP-Produktion anregen. Dies könnte ein wichtiger Grund für die erhöhten Entzündungsmarker bei adipösen und übergewichtigen Menschen sein. Tatsächlich steigen CRP-Spiegel mit steigendem Körpergewicht bzw. mit Zunahme der viszeralen Fettdepots in der Bildgebung und sinken bei Gewichtsabnahme. Auch Infektionserreger können das kardiovaskuläre Risiko durch die hervorgerufene Entzündungsreaktion erhöhen.

Eine Statintherapie senkt wahrscheinlich das Risiko koronarer Ereignisse auch über eine Hemmung der inflammatorischen Prozesse, die an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt sind. So ergaben Studien zur Statintherapie zur Primärprophylaxe (JUPITER) bzw. zur Sekundärprophylaxe (PROVE-IT/TIMI-22), dass Patienten, die niedrige LDL- und CRP-Werte erreichten, ein besseres klinisches Ergebnis hatten als Patienten, die nur für einen dieser beiden Marker niedrige Werte erreichten (Abb. 291e-7). Da beide Variablen in mehreren Studien nur eine geringe Korrelation zeigen, scheint die antiinflammatorische Wirkung der Statine unabhängig von ihrer lipidsenkenden Wirkung zu sein.

Lebensstiländerung

Die Prävention der Atherosklerose ist eine Langzeitaufgabe für alle Gesundheitsberufe und für die Gesundheitspolitik. Sowohl Hausärzte als auch Gesundheitsorganisationen müssen bemüht sein, das Risikoprofil der Patienten lange vor der Manifestation der Atherosklerose zu beeinflussen. Aus gesundheitspolitischer Sicht stellt die gegenwärtige Akkumulation von kardiovaskulären Risikofaktoren in der Jugend und in bestimmten Minderheiten der Bevölkerung ein besonders beunruhigendes Problem dar.

Die Grundlage der ACC/AHA-Leitlinien 2013 für Lebensstilveränderungen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bilden evidenzbasierte Reviews. Nur wenige Lebensstilveränderungen wurden gründlich in randomisierten Studien untersucht. Daher basieren die Leitlinien auf einer gründlichen Analyse von sorgfältig ausgewählten Beobachtungsstudien und Interventionsstudien, die meist auf Biomarkern oder Surrogatparametern und nicht auf dem „harten“ kardiovaskulären Outcome beruhen. In Tabelle 291e-3 sind die Empfehlungen der ACC/AHA-Leitlinien zusammengefasst.

Zur Vorsorge sollten bei allen Patienten, die ihren Hausarzt oder einen Internisten aufsuchen, Routineuntersuchungen zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos durchgeführt werden. Ärzte sollten Patienten im Hinblick auf die Gesundheitsrisiken von Tabakkonsum beraten und sie bei der Rauchabstinenz unterstützen. Ähnlich sollten Patienten über vernünftige Diäten und Bewegungsprogramme informiert werden, um das optimale Körpergewicht zu halten. Ein kürzlich in den USA veröffentlichtes nationales Konsensusdokument zur kör-

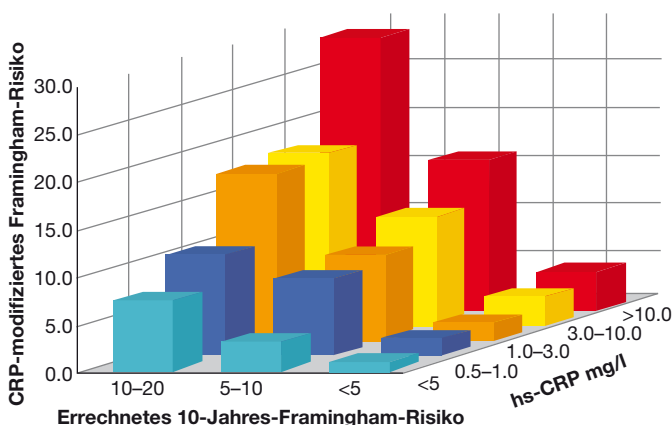


Abbildung 291e-6 Der Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) addiert sich zum prädiagnostischen Wert des Framingham-Scores. hs-CRP = hochsensitives CRP. (Nach PM Ridker et al. Circulation 109:2818, 2004.)

Gruppe	N	Rate
Placebo	7832	1,11
LDL ≥ 70 mg/dL, hsCRP ≥ 2 mg/l	1384	1,11
LDL < 70 mg/dL, hsCRP ≥ 2 mg/l	2921	0,62
LDL ≥ 70 mg/dL, hsCRP < 2 mg/l	726	0,54
LDL < 70 mg/dL, hsCRP < 2 mg/l	2685	0,38

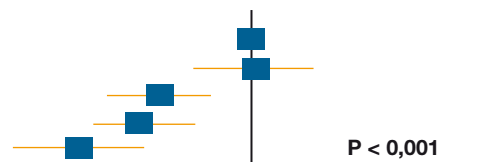


Abbildung 291e-7 Belege aus der JUPITER-Studie, dass sowohl die LDL-senkenden als auch die antiinflammatorischen Wirkungen zum Nutzen der Statintherapie in der Primärprävention beitragen. Erklärungen siehe Text. hsCRP = hochsensitive Messung des C-reaktiven Proteins (CRP). (Nach PM Ridker et al. Lancet 373:1175, 2009.)

perlichen Aktivität und kardiovaskulären Gesundheit empfiehlt mindestens 30 Minuten mäßige körperliche Aktivität täglich. Adipositas, insbesondere die männliche Verteilungsform mit zentripetaler oder viszeraler Fettakkumulation, kann zum metabolischen Syndrom beitragen. Ärzte sollten zur Verantwortung im Hinblick auf modifizierbare Risikofaktoren ermutigen. Eine optimale Beratung und Aufklärung der Patienten kann die Notwendigkeit von pharmakologischen Maßnahmen zur Reduktion des Atheroskleroserisikos zurückstellen.

Risikobeurteilung

Es existiert eine verwirrende Anzahl von Markern des koronaren Risikos. Dazu zählen unter anderem die im peripheren Blut bestimmbaren Fraktionen der LDL-Partikel und die Konzentrationen von Homocystein, Lp(a), Fibrinogen, CRP, PAI-1, Myeloperoxidase und Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A₂ sowie die Bildgebung bei subklinischer Atherosklerose. In der Regel liefern solche spezialisierten Tests wenig Zusatzinformationen zu einer sorgfältigen Anamnese und körperlichen Untersuchung und der Messung des Plasmalipoproteinprofils und des Nüchternblutzuckers. Die hochsensitive CRP-Bestimmung bildet eine Ausnahme wegen ihrer Robustheit bei der Risikovorhersage, der leichten Reproduzierbarkeit, der standardisierten Nachweisverfahren, der relativen individuellen Stabilität im zeitlichen Verlauf, der Möglichkeit zur Nutzung der Zusatzinformationen zu Standardbestimmungen wie dem Framingham Score und vor allem, weil in einer großen Studie (JUPITER) nachgewiesen werden konnte, dass eine Behandlung bei jenen Patienten, die aufgrund traditioneller Risikofaktoren dafür nicht infrage gekommen wären, die Rate kardiovaskulärer Ereignisse senken kann. Zusätzliche Informationen aus einer positiven Familienanamnese mit frühzeitiger Atherosklerose (ein leicht zu erhebender Indikator einer genetischen Prädisposition) erlauben gemeinsam mit dem Entzündungsmarker hsCRP eine korrekte Risikobeurteilung, insbesondere bei Patienten mit mittlerem Framingham-Score.

Derzeit gibt es keine Daten, die für ein Screening auf subklinische Erkrankungen mittels bildgebender Verfahren sprechen (d. h. Messung der Dicke von Intima und Media in der A. carotis, Bestimmung der Kalzifikation der Koronararterien und koronare CT-Angiografie). Der ungezielte Einsatz dieser bildgebenden Verfahren verängstigt asymptomatische Patienten und führt zu invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ohne nachweislichen Nutzen. Eine weitläufige Anwendung dieser Verfahren zum Screening sollte daher erst erfolgen, wenn sichergestellt ist, dass eine therapeutische Konsequenz besteht.

Die ACC/AHA-Leitlinie 2013 zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos empfiehlt die Bestimmung neuerer Risikomarker, wenn weiterhin Unsicherheit besteht, nachdem das quantitative Risiko mithilfe gepoolter Kohorten berechnet wurde. Die Leitlinie empfiehlt in die-

sem Fall Therapieentscheidungen unter Heranziehung von Familienanamnese, hochsensitivem CRP, koronarem Kalzium-Score oder Knöchel-Arm-Index zu treffen. Bei einem erstmaligen atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignis sollte keine routinemäßige Messung der Dicke von Intima und Media der A. carotis erfolgen. Der Beitrag von Apolipoprotein B, einer chronischen Nierenerkrankung, einer Albuminurie oder der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit zur Risikobestimmung bei erstmaligem atherosklerotischem kardiovaskulärem Ereignis wird in der Leitlinie als unklar eingestuft.

Fortschritte in der Humangenetik zeigen vielversprechende Ansätze in der Prädiktion des Risikos und insbesondere in der individuellen Präzisierung der Therapie. Viele frühere Studien haben Polymorphismen einzelner Nukleotide (SNPs) in Kandidatengenomen als prädiktiv für das kardiovaskuläre Risiko identifiziert. Die Versuche, diese genetischen Risikomarker und ihre medikamentenspezifische Bedeutung in größeren Bevölkerungsgruppen zu nutzen, verliefen jedoch enttäuschend. Durch Genom-Screening konnten die genetischen Variationen lokalisiert werden, die grundsätzlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen (z. B. Chromosom 9p21). Das Aufkommen von Technologien, die eine relativ rasche und kostengünstige Sequenzierung des Genoms erlauben, macht es voraussichtlich möglich, dass neue Angriffspunkte von Medikamenten identifiziert werden, die Risikobeurteilung exakter wird und therapeutische Maßnahmen mehr an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Trotz dieser vielversprechenden Aussichten konnte für genetische Risiko-Scores bisher kein Vorteil gegenüber traditionellen Ansätzen nachgewiesen werden.

Das Problem der Umsetzung: Verhaltensänderung bei Arzt und Patient

Trotz der Abnahme der alterskorrigierten koronaren Sterblichkeit steigt die kardiovaskuläre Mortalität weltweit durch die zunehmende Lebenserwartung, die Abnahme der übertragbaren Krankheiten und die zunehmende Prävalenz von Risikofaktoren in den Entwicklungsländern. Es müssen enorme Anstrengungen unternommen werden, um derzeitige evidenzbasierte Daten in die Praxis umzusetzen. Wir müssen lernen, wie wir dem Einzelnen dabei helfen können, gesund zu leben und die immer wirksameren Medikamente ökonomisch und effizient einzusetzen. Hinderlich dabei, eine solche evidenzbasierte Prävention zu etablieren, sind ökonomische Gründe, fehlendes ärztliches Bewusstsein und die fehlende Compliance der Patienten. Zukünftiges Ziel bei der Behandlung der Atherosklerose sollte die Anwendung des gegenwärtigen Wissens im Hinblick auf Risikofaktorenmanagement und, falls notwendig, der medikamentösen Therapie sein.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM et al; FOR THE EMPA-REG OUTCOME INVESTIGATORS: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–128, 2015