

Diplomarbeit

**Evaluation der Erreichung von
Lipid-Zielwerten bei KHK-Patienten/innen an einer
Stoffwechsellambulanz;**

Focus LDL-C

eingereicht von

Marlies Neuhold

Mat.Nr.: 0311340

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Hermann Toplak

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Zusammenfassung

Einleitung: Da in den westlichen Ländern und auch in Österreich (44% im Jahr 2007) noch immer die Kardiovaskulären Erkrankungen als Todesursache Nummer 1 gelten, versucht man weltweit Methoden zu finden um diese Zahl zu verringern. Man erkannte früh, dass ein Zusammenhang zwischen Cholesterin und Kardiovaskulären Erkrankungen besteht. Vor allem das Low-density Cholesterin (LDL-C) wurde 1987 neben dem High density Cholesterin (HDL-C) und dem Gesamt-Cholesterin als Primäres Therapieziel erkannt. In dieser Studie wurde untersucht wie viele Patienten an der Diabetes- und Stoffwechselambulanz Graz den LDL-Cholesterin Zielwert erreichten.

Methoden: Es wurden alle Daten von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) im Zeitraum vom 1. Jänner 2000 bis 31. Dezember 2007 aus der Datenbank der Diabetes- und Stoffwechselambulanz Graz erhoben. Insgesamt waren es 142 Patienten, davon 88 Männer und 54 Frauen. Es wurde im 1. Schritt verglichen wie viele Patienten, im Zeitraum 2000-2005 und 2006-2007, den LDL-Cholesterin Zielwert von <100 mg/dl erreichten. Im 2. Schritt wurden sie Patienten von 2006-2007 in 2 Risikogruppen unterteilt, individuellen Zielwerten zugewiesen und deren Erreichung verglichen. Auch wurden Gründe erhoben wieso die Zielwerte nicht erreicht werden konnten.

Ergebnisse: Die Studie zeigte, dass in den Jahren 2000-2005, 51%, und in den Jahren 2006-2007, 65% den LDL-C Zielwert von < 100 mg/dl erreichten. Es konnte der LDL-C Wert von durchschnittlich 111 mg/dl auf 90 mg/dl, der Gesamt-C Wert von 206 mg/dl auf 175 mg/dl gesenkt und der HDL-C Wert von 46 mg/dl auf 51 mg/dl angehoben werden. Im Verlauf zeigte sich eine tendenzielle Senkung des LDL-C und Gesamt-C und eine Hebung des HDL-C. Beim Vergleich der 2 Risikogruppen in den Jahren 2006-2007, zeigte sich, dass zwar 55,6% den LDL-C Zielwert von < 100 mg/dl erreichten, jedoch nur 30,8% den LDL-C Zielwert von < 70 mg/dl. Insgesamt erreichten 61,4% ihren Individuellen Zielwert. Bei der Analyse von den gesamten Patienten, die ihren Zielwert nicht erreichten, stellte man fest, dass bei 31 Patienten von 62, also genau 50%, keine Therapieoptimierung vorgenommen wurde. Es konnten dafür verschiedenste Gründe herausgefunden werden. Die häufigsten waren „ein guter Therapieverlauf“ und eine „andere vorrangige Therapie“ Insgesamt wurden von den 142 Patienten 78% mit Statinen, 18% mit Statinen + Ezetrol, 3% nur mit Ezetrol und weniger als 1% mit Fibraten behandelt.

Schlussfolgerung: Obwohl diese Ergebnisse im Vergleich zu anderen vergleichbaren Studien (ACT 2005, EUROASPIRE I und II,...) sehr gut waren, besteht besonders bei den Patienten mit sehr hohem Risiko noch ein großer Therapiebedarf. Denn Studien zeigten, dass genau diese Patienten am meisten von einem niedrigen LDL-Cholesterin Spiegel profitieren.

Besonders wichtig ist es auch das die Bevölkerung weiter darauf hingewiesen wird welche Risikofaktoren es für Kardiovaskuläre Erkrankungen gibt und das auch sie selbst die Möglichkeit haben die Anzahl ihrer Risikofaktoren zu verringern.

Abstract

Introduction: As in western countries and also in Austria (44% in 2007) are still the cardiovascular diseases as cause of death number 1, a worldwide attempt to find methods to reduce this number. We realized early that there is a relationship between cholesterol and cardiovascular diseases. First of all the low-density cholesterol (LDL-C) was established in 1987 next to the high density cholesterol (HDL-C) and total cholesterol as a primary therapy target. This study investigated how many patients in the Diabetes and Metabolism Ambulance Graz the target of LDL-cholesterol achieved.

Methods: There were all the data of patients with coronary heart disease (CHD) in the period from 1 January 2000 to 31 December 2007 from the database of the Diabetes and Metabolism Ambulance Graz collected. Altogether there were 142 patients, of it 88 men and 54 women. It was in the 1st Step compared to how many patients in the period 2000-2005 and 2006-2007, the LDL cholesterol target of <100 mg / dl achieved. In the 2nd Step, the patients from 2006-2007 where separated in 2 risk groups, individual targets are assigned and compared their achievement. We also found the reasons why the target could not be reached.

Results: The study showed that in the years 2000-2005, 51%, and in the years 2006-2007, 65% reached the LDL C target from <100 mg/dl. The LDL-C value could be lowered from average 111 mg/dl to 90 mg/dl, the total C value from 206 mg/dl to 175 mg/dl and the HDL-C value raised from 46 mg/dl to 51 mg/dl respectively. In the course showed a trend towards a reduction in LDL-C and Total-C and raising HDL-C. When comparing the 2 groups at risk in the years 2006-2007, showed that although 55.6% of the LDL-C target of <100 mg/dl achieved, but only 30.8% the LDL-C target of <70 mg/dl. Overall, 61.4% reached their individual goal. In the analysis of the whole patients who did not reach their target value, we found that in 31 patients of 62, exactly 50%, no therapy optimization has been made. There were various reasons found. The most common were "good therapy" and a "different primary therapy"

Overall, among the 142 patients 78% were treated with statins, 18% with statins + ezetrol, 3% only with Ezetrol and less than 1% treated with fibrates.

Conclusion: When we compared these study to other comparable studies (ACT 2005, EUROASPIRE I and II ...) the results were very good. Only patients with very high risk require more intensive therapy, because studies showed that these patients benefited most from low LDL-cholesterol levels.

It is also very important to show the population the Risk factors of cardiovascular diseases and make them clear that they can reduce the number of Risk factors themselves.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	3
Abstract	4
1. Einleitung.....	11
2. Theoretische Grundlagen.....	13
2.1. Chemischer Aufbau des Cholesterins	13
2.1.1. Chylomikronen.....	14
2.1.2. Very Low Density Lipoprotein.....	14
2.1.3. Low Density Lipoprotein	15
2.1.4. High Density Lipoprotein	15
2.2. Cholesterinsynthese und -stoffwechsel.....	15
2.2.1. Exogene Cholesteringewinnung	16
2.2.2. Endogene Cholesteringewinnung.....	16
2.2.3. Cholesterintransport.....	17
2.2.4. Ausscheidung von Cholesterin.....	19
2.3. Cholesterin und Atherosklerose	19
3. Die Entwicklung der Zielwertbestimmung.....	22
3.1. The National Education Program: Adult Treatment Panel I	22
3.2. The National Education Program: Adult Treatment Panel II	23
3.3. European Society of Cardiology (ESC) 1998.....	27
3.4. National Education Program: Adult Treatment Panel III	30
3.5. National Education Program: Adult Treatment Panel III Update 2004	32
3.6. Cholesterin-Konsensus der Österreichischen Atherosklerose-Gesellschaft –Austrian Atherosclerosis Society (AAS) 2006	33
4. Praktische Arbeit	39
4.1. Ziel der Arbeit	40
4.2. Vergleichbare Arbeiten.....	41
4.2.1. EUROASPIRE.....	41
4.2.2. ACT (Austrian Cholesterol Treatment Program regarding Achievements of Cholesterol Targets in High Risk Patients)	42
4.2.3. Lipid Zielwertüberprüfung am Krankenhaus Wels 2001, Prim. Univ.-Prof. Dr. Eber B. (Eber, et al., 2005).....	43

4.2.4. Zielwertüberprüfung nach Rehabilitation, Bad Tatzmannsdorf Prim. Dr.med Laimer H. (Laimer, 2004).....	44
4.3. Patientengut und Methoden	46
4.4. Einstufung der Patienten	47
4.5. Studiendesign	48
4.6. Ergebnisse:.....	50
4.6.1. LDL-C Zielwert < 100 mg/dl in den Jahren 2000-2007.....	50
4.6.2. LDL-C Zielwert < 70 mg/dl in den Jahren 2006-2007.....	52
4.6.3. Die Lipid-Werte im Verlauf (2000-2007).....	54
4.6.4. Wenn die LDL-Cholesterin Ziele nicht erreicht wurden.....	56
4.6.5. Welche medikamentöse Therapie wurde gewählt:.....	60
5. Diskussion.....	61
Literaturverzeichnis.....	65
Lebenslauf	68

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Cholesterol	13
Abbildung 2: Cholesterinsynthese	17
Abbildung 3: Primärprevention (Totalcholesterin)	26
Abbildung 4: Primärprevention (LDL-Cholesterin)	26
Abbildung 5: Risk Chart Men (Wood, et al., 1998)	28
Abbildung 6 Risk Chart Women (Wood, et al., 1998)	29
Abbildung 7: Framingham Tabelle.....	38
Abbildung 8: Datenbankanalyse Kardiologie Wels (Eber, et al., 2005).....	44
Abbildung 9: LDL-C Zielerreichung in den Jahren 2000-2005 und 2006-2007.....	50
Abbildung 10: LDL-C Werte 2000-2005	51
Abbildung 11: LDL-C Werte 2006-2007	51
Abbildung 12: LDL-C Ziele 2006/07	53
Abbildung 13: LDL-C Zielwerterreichung 2006/07	53
Abbildung 14: Lipide im Verlauf	54
Abbildung 15: Lipide im Verlauf-Frauen.....	55
Abbildung 16: Lipide im Verlauf-Männer	55
Abbildung 17: Gründe für keine Therapie in %	57
Abbildung 18: Gründe für keine Therapie	57
Abbildung 19: Gründe für keine Therapieoptimierung bei LDL-C Ziel <70 mg/dl.....	59
Abbildung 20: eingesetzte Medikamente	60

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Einteilung der Lipoproteine	14
Tabelle 2: Risikofaktoren	23
Tabelle 3: Risiko Status (National Cholesterol Education Program, 1993)	24
Tabelle 4: Therapieziele der Primärprävention (National Cholesterol Education Program, 2001)	31
Tabelle 5: Studien des ATP III Update (Grundy, et al., 2004)	32
Tabelle 6: kardiologische Ereignisse (EUROASPIRE I and II Group, 2001).....	41
Tabelle 7: Ergebnisse EUROASPIRE I und II (März, 2007).....	42
Tabelle 8: Ergebnisse ACT 2005 (Mag. Standhartinger, 2007)	43
Tabelle 9: Patientengut (Laimer, 2004)	44
Tabelle 10: Ergebnisse Gesamt Cholesterin (Laimer, 2004).....	44
Tabelle 11: Ergebnisse LDL- und HDL-Cholesterin (Laimer, 2004)	45
Tabelle 12: Mittelwerte	46
Tabelle 13: Einteilung der Risikogruppen.....	47
Tabelle 14: Ergebnisse im Vergleich	51
Tabelle 15: Patienten 2006-2007	52
Tabelle 16: Lipid-Werte im Verlauf	56

Glossar

4S	The Society of Social Studies of Science
AAS.....	Österreichische Arteriosklerose Gesellschaft
ACAT	Acyl-CoA: Cholesterin-O-Acyltransferase
ACT.....	Austrian Cholesterol Treatment Program regarding Achievements of Cholesterol Targets in High Risk Patients
AFCAPS.....	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AHA	American Heart Association
ALLHAT.....	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
Apo.....	Apolipoprotein
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid lowering Arm
ATP.....	Adult Treatment Panel
C.....	Cholesterin
CARE.....	Cholesterol and Recurrent Events Study
CETP	Cholesterin Ester Transfer Protein
CK	Kreatininkinase
CoA.....	Coenzym A
ESC	European Society of Cardiology
FA	Familien Anamnese
g	Gramm
HDL.....	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A-Reduktase
HPS.....	Heart Protection Study
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
KHK.....	Koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase

LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C.....	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LIPID.....	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease
mg.....	Milligramm
mg/dl.....	Milligramm pro Deziliter
MI.....	Myocard Infarkt
mmol/l	Million pro Liter
NECEP	National Cholesterol Education Program
Nm	Nanometer
NO.....	Stickstoffmonoxid
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
P	Protein
PL	Phospholipide
PTCA.....	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
RF	Risikofaktor
St. p.	„Status post“
TG.....	Triglyceride
TIA.....	Transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
Tot-C	Gesamt-Cholesterin
VLDL.....	Very-Low-Density-Lipoprotein
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZAVK.....	Zentrale arterielle Verschlusskrankheit

1. Einleitung

In der heutigen Zeit begegnen uns die Themen – Cholesterin, Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck, Metabolisches Syndrom, usw. – tagtäglich in den verschiedensten Lebenssituationen. Es wird in Österreich versucht die Bevölkerung, hinsichtlich der Wichtigkeit und Dringlichkeit dieser Themen, zu sensibilisieren, stellen sie doch die wichtigsten Ursachen für Kardio-vaskuläre Erkrankungen dar, die in Österreich und dem westlichen Europa noch immer die Todesursache Nr.1 darstellen.

Alleine im Jahr 2007 starben 32.864 Menschen an Kardio-Vaskulären Erkrankungen. Das entspricht knapp 44% der gesamten Todesfälle. Im Vergleich dazu starben an der zweithäufigsten Todesursache, den bösartigen Neubildungen, 24,4% (Statistik Austria 2007). Das macht deutlich wie wichtig es ist sich intensiv mit all diesen Themen zu beschäftigen.

Speziell das Thema Cholesterinsenkung ist eines der wichtigsten Eckpfeiler zur Therapie und Prävention der Kardio-Vaskulären Erkrankungen.

Man erkannte schon sehr früh den Zusammenhang zwischen erhöhten Serumcholesterinwerten und der Atherosklerose. In den 80iger Jahren fand man heraus, das vor allem das LDL-C (Low density Cholesterin) zu den Veränderungen in den Gefäßen führt. Bereits im Jahre 1988 gab das National Heart, Lung and Blood Institute mit ihren ersten Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel I) Richtlinien zur Behandlung erhöhter Serumcholesterinwertwerte als Primärprävention bei KHK-Patienten heraus.

Seitdem gab es zahlreiche Studien und Untersuchungen die klar die Vorteile einer Senkung des LDL-C Spiegels zeigten. Daher wurden die Empfehlungen der Zielwerte immer strenger definiert.

Letztendlich forderte das National Heart, Lung and Blood Institut mit dem Adult Treat Panel III im Jahre 2004, Zielwerte von ≤ 100 mg/dl bei Risikopatienten, sowie ≤ 70 mg/dl für Hochrisikopatienten in der Sekundärprävention.

Seit 2005 untersuchte das Austrian Cholesterol Treatment Program in Österreich 6.404 Patienten mit gesicherter KHK und einer Statintherapie. Das Ergebnis dieser Studie war

leider alles andere als zufriedenstellend. Nur 31% der Patienten erreichten ihr Therapieziel von $\leq 100\text{mg/dl}$. Somit erreichen fast 70% ihr Therapieziel nicht. Gründe dafür gibt es viele.

2. Theoretische Grundlagen

Cholesterin ist ein für Menschen und Tiere lebensnotwendiger Baustein. Es ist in jeder tierischen Zellmembran vorhanden und dient dort der Stabilität und Membranviskosität. Auch spielt es eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion der Zelle, da es zusammen mit anderen Zellmembranproteinen für den Transport verschiedenster Signalproteine durch die Zellmembran verantwortlich ist.

Das Cholesterin ist jedoch nicht nur in den Zellmembranen vorhanden, sondern es ist auch ein Ausgangsprodukt für Steroidhormone (Cortisol, Androgene, Östrogene, usw.), Vitamin D sowie der Gallensäure.

2.1. Chemischer Aufbau des Cholesterins

Cholesterin gehört zur chemischen Substanzgruppe der Steroide und besteht aus einem komplexen Kohlenwasserstoffgerüst, welches eine hydrophile OH-Gruppe besitzt. Diese ist meistens noch mit einer Fettsäure verestert (=Cholesterinester).

Aufgrund der starken Wasserlöslichkeit des Cholesterins und

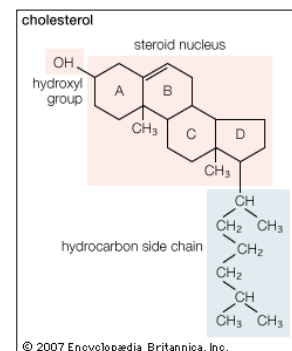


Abbildung 1: Cholesterol

Cholesterinesters kann es im Blut, nur an Lipoproteinen gebunden, transportiert werden. Diese Lipoproteine beinhalten Cholesterin und Cholesterinester, Triglyceride, Phospholipide sowie verschiedene Apolipoproteine. Sie bilden einen hydrophoben Kern aus Triglyceriden und Cholesterinester, sowie eine hydrophile Oberfläche aus den Apolipoproteinen, freiem Cholesterin und Phospholipiden. Sie werden ihrer Dichte nach geordnet und in Klassen eingeteilt:

Tabelle 1: Einteilung der Lipoproteine

	Zusammensetzung in %				Apolipoproteine	
	TG	PL	C	P	Haupt- Bestandteile	Neben-
Chylomikronen	90	5	4	1	A,B,C	E
VLDL (very low density lipoproteins)	60	15	15	10	C,B	E
LDL (low density lipoproteins)	10	42	22	26	B	E
HDL (high density lipoproteins)	5	20	30	45	A	C,E

TG = Triglycerin

C = Cholesterin

PL = Phospholipide

P = Proteine

2.1.1. Chylomikronen

Chylomikronen sind Lipoproteine, die das von der Darmmucosa aufgenommene Cholesterin sowie die Triglyceride in den großen Kreislauf transportieren. Sie sind mit 100 – 1000 nm die größten Lipoproteine. Sie werden in den Mucosazellen gebildet und bestehen zu 90% aus Triglyceriden, die in der Peripherie, genauer im Kapillarbett, vom Enzym Lipoprotein-Lipase abgespalten werden und dann ins Fettgewebe eingebaut oder vom Muskelgewebe als Energieträger verwendet werden. Die Chylomikronreste (auch Remnants genannt) gelangen zur Leber und werden dort abgebaut.

Aufgrund ihrer niedrigen Halbwertszeit von 4 Stunden sind sie nach Nahrungskarenz (= 12 Stunden nüchtern) im Blut nicht mehr nachweisbar.

2.1.2. Very Low Density Lipoprotein

Die Very low density Lipoproteine werden von der Leber synthetisiert und bestehen zum größten Teil (zu 60%) aus Triglyceriden, 15% aus Cholesterin und haben eine Größe von 30 – 100nm. Die Triglyceride werden von der Lipoprotein-Lipase abgespalten und in das Fettgewebe eingebaut bzw. von den Muskelzellen verbrannt.

Die nun dichteren Partikel werden durch Interaktion mit HDL zu IDL Partikel. Dabei wird hauptsächlich Apolipoprotein E ausgetauscht. Die IDL Partikel werden dann entweder

über Apo-E-Rezeptoren wieder in die Leberzelle aufgenommen oder weiter zu LDL umgebaut.

2.1.3. Low Density Lipoprotein

Wie vorher erwähnt, entsteht das LDL aus den VLDL Partikeln. Das LDL ist die wichtigste Cholesterinklasse, da sie 70% des Cholesterins transportieren. Zwar kann jede Zelle Cholesterin selbst synthetisieren, jedoch reicht das meist nicht aus. Besonders schnell wachsendes sowie hormonproduzierendes Gewebe benötigt diese Cholesterinzufuhr. Das LDL wird über spezielle LDL-Rezeptoren von den Zellen aufgenommen. Dabei lagert sich das Apolipoprotein B-100 an den Rezeptor an und das Lipoprotein wird mittels Endozytose in die Zelle geschleust. Dies passiert auch in der Leber.

2.1.4. High Density Lipoprotein

HDL wird im Darm und in der Leber gebildet und besteht hauptsächlich aus Proteinen und Cholesterin. Die Partikel treten in der Peripherie mit anderen Zellen in Kontakt und sind im Stande unverestertes Cholesterin aus diesen Zellen zu lösen, dieses wieder mit Fettsäuren zu verestern, um es dann wieder an Lipoproteine oder an die Leberzellen abzugeben. Über diesen Weg besteht also die Möglichkeit überschüssiges Cholesterin aus den peripheren Zellen zur Leber zurück zu transportieren (= reverser Cholesterintransport)

2.2. Cholesterinsynthese und -stoffwechsel

Der menschlichen Körper besitzt ca. 140g Cholesterin welches zum Großteil vom Körper selbst synthetisiert wird. Nahezu jede Körperzelle ist in der Lage Cholesterin selbst zu synthetisieren.

Da das Cholesterin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, ist das Gehirn in der Lage das Cholesterin, das es benötigt, selbst zu produzieren.

Das vom Körper benötigte Cholesterin wird also über 2 Wege gewonnen. Die Exogene Zufuhr über die Nahrung (300-500mg) sowie die Endogene Cholesterinsynthese (900-1000mg)

2.2.1. Exogene Cholesteringewinnung

Bei der Exogenen Zufuhr wird das Cholesterin sowie die Fettsäuren von der Darmmucosa aufgenommen und in den Endothelzellen mit Apolipoproteinen zu **Chylomikronen** verpackt. Diese gelangen über die Lymphe und den Ductus Thoracicus, unter Umgehung der Leber, in den großen Kreislauf.

Die Chylomikronen bestehen zu 90% aus Triglyceriden und enthalten das Apolipoprotein C, welches das Heparin induzierte Enzym Lipoprotein-Lipase aktiviert. Die Fettsäuren werden von der Lipoprotein Lipase vom Glycerin abgespalten und die einzelnen Bestandteile stehen nun dem Fettgewebe sowie dem Muskelgewebe zur Verfügung. Je nach Energiebedarf werden die eingebaut oder zur Energiegewinnung oxidiert.

Die nun, durch den Entzug von Triglyceriden, zusammengeschrumpften Chylomikronen werden Remnants genannt und von der Leber vollständig abgebaut.

2.2.2. Endogene Cholesteringewinnung

Der Hauptsyntheseort bei der Endogenen Cholesterinsynthese ist die Leber.

Die Leberzelle ist im Stande Cholesterin von außen über LDL-Rezeptoren aufzunehmen sowie es selbst aus überschüssigen Nahrungskalorien, vor allem Kohlehydraten, zu produzieren.

Das Schlüsselenzym bei der Neusynthese ist die HMG CoA Reductase, welches durch Medikamente, z.B.: Statine, sowie Cholesterin selbst, gehemmt wird.

Das Ausgangsprodukt der Neusynthese ist das Acetyl CoA, welches über die Zwischenstufe Isopentenylpyrophosphat, zu Cholesterin umgebaut wird.

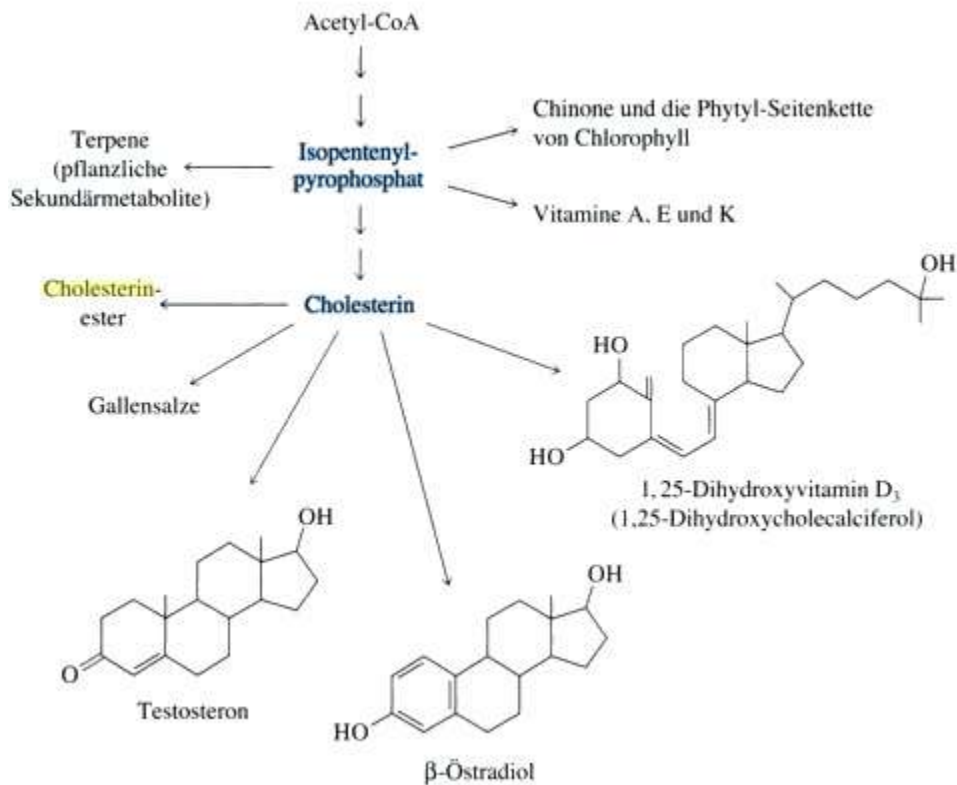


Abbildung 2: Cholesterinsynthese

2.2.3. Cholesterintransport

Zusammen mit Triglyceriden, Cholesterin sowie Apolipoproteinen werden **VLDL** Partikel gebildet und über die Lymphe, mit Umgehung der Leber, in das Blut abgegeben. Das VLDL transportiert vor allem Triglyceride und indirekt auch Cholesterin in die Peripherie.

In den Kapillarbetten der Zielorgane werden immer mehr und mehr Triglyceride, welche wiederum der Energiegewinnung und der Fettspeicherung zur Verfügung stehen, abgespalten und Cholesterindichtere **IDL (intermediate density lipoproteins)** entstehen. Diese werden zur Hälfte zur Leber rücktransportiert, die andere Hälfte wird direkt intravasal zu LDL umgebaut.

Bei diesem Prozess treten IDL und LDL mit HDL in Verbindung und tauschen Bestandteile, vor allem Apolipoproteine E und B, aus. IDL Partikel, die dann vor allem Apolipoprotein E enthalten, werden über die Apo E Rezeptoren, welche auf den Leberzellen zu finden sind, aufgenommen und vollständig abgebaut, indem sie zu Gallensalzen und neuen VLDL umgebaut werden.

Die cholesterinreichen LDL, die nun vermehrt Apoprotein B100 besitzen, werden in der Peripherie von den Zellen über Apo B 100 Rezeptoren aufgenommen. Dabei lagert sich das Apolipoprotein B100 der LDL an den Rezeptor an und das ganze Partikel wird durch Endozytose von der Zelle aufgenommen und dort durch lysosomale Enzyme hydrolysiert. Durch das nun in der Zelle vorhandene freie Cholesterin hemmt die HMG-CoA-Reduktase und somit die Neusynthese von Cholesterin sowie auch das von LDL Rezeptoren.

Somit steht die LDL-Rezeptor Dichte der Zelloberflächen in negativer Rückkoppelung mit den aufgenommenen LDL. Je höher also der LDL-Plasmaspiegel ist, desto weniger LDL-Rezeptoren werden von den Zellen exprimiert. Es gibt auch genetische Erkrankungen die zu einer geringeren Rezeptor Synthese führen (z.B.: Familiäre Hypercholesterinämie). Durch diese negative Rückkoppelung kommt es zu einem weiteren Anstieg des LDL Gehaltes im Blut.

Es gibt auch noch einen weiteren Weg um das LDL aus dem Blut zu entfernen. Dieser wird vor allem dann aktiviert, wenn das LDL länger im Blut verweilt und zu kleineren dichteren LDL Partikeln oxidiert wird.

Makrophagen sind dann im Stande diese oxidierte LDL Partikel über den Scavenger-Rezeptor zu binden und aufzunehmen. Dieser Prozess läuft ungehemmt ab, so dass die Makrophagen solange LDL Partikel aufnehmen, bis sie sich in Schaumzellen umwandeln und in den Gefäßwänden ablagern. Dieser Prozess trägt einen großen Teil zur Atherosklerosenbildung bei. Somit versucht man den LDL Spiegel gering zu halten, damit diese nicht in so großer Anzahl oxidiert werden.

So wie es einen Cholesterintransport von der Leber weg gibt, so gibt es auch einen Rücktransport. Dies übernehmen die HDL-Partikel.

HDL Partikel sind in der Lage freies Cholesterin aus Zellen und auch anderen Lipoproteinen zu lösen und dieses mit Hilfe des Enzymes Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) wieder zu verestern.

Sie sind auch in der Lage, das nun veresterte Cholesterin mit Hilfe des Enzyms Cholesterin-Ester-Transfer Protein (CETP) auf andere triglyceridreiche Lipoproteine (VLDL) zu übertragen.

Die nun sehr Cholesterinreichen HDL werden wieder von der Leber aufgenommen und abgebaut.

2.2.4. Ausscheidung von Cholesterin

Das sich im Organismus befindliche Cholesterin wird hauptsächlich über die Galle ausgeschieden. Es werden täglich ca. 500 – 1500 mg an Cholesterin ausgeschieden.

Diese Menge ist unabhängig vom Serumcholesterin-Spiegel und wird daher bei einer Hypocholesterinämie nicht gesteigert.

Die Ausscheidungsmenge ist von einer erhöhten Biosynthese in der Leber, durch einen verstärkten Gallenfluss sowie bei Zunahme der Cholesterinkonzentration der Galle abhängig.

Das Cholesterin gelangt auf zwei Wegen in Die Gallenflüssigkeit.

Es wird zum einem direkt, gleich wie Phospholipide, in die Gallenwege sezerniert und zum anderen Teil wird Cholesterin zu Gallensalzen synthetisiert.

Die Gallensäure wiederum ist dazu da um das aus der Nahrung stammende Cholesterin und Fett zu emulgieren und resorbieren.

Es werden bis zu 90% der Gallensäure und somit des Cholesterins wieder vom Darm resorbiert und gelangen somit wieder in den Körper (enterohepatischer Kreislauf)

Der Rest wird über den Darm ausgeschieden.

Man kann die Wiederaufnahme der Gallensäure durch Einnahme von Cholestyramin senken und somit die Cholesterinausscheidung erhöhen.

2.3. Cholesterin und Atherosklerose

Es findet ein ständiger physiologischer Transport von Lipoproteinen aus dem Gefäßlumen in die Gefäßwand statt. Dies ist der erste Schritt zu einer extrazellulären Lipid-Speicherung der Intima. Vor allem LDL Partikel lagern sich dort ab, da das enthaltene Apolipoprotein B eine große Bindungsaffinität zu den in der Intima enthaltenen Proteoglycanen aufweisen.

LDL Partikel haben durchschnittlich eine Halbwertszeit von 2,5 Tagen im Blut. Zirkulieren sie jedoch länger im Blut wird die Wahrscheinlichkeit einer chemischen Modifikation immer größer. Das LDL oxidiert und bekommt dadurch eine negative Oberflächenladung. Diese modifizierten LDL Partikel können nun über Scavenger Rezeptoren, welche vor

allem an Makrophagen und Monozyten findet, aufgenommen werden. Bei diesem Weg der Cholesterinaufnahme in die Zelle gibt es keine negative Rückkoppelung und daher nehmen diese Zellen so lange modifizierte LDL Partikel auf bis sie schließlich „platzen“ und zu Schaumzellen degenerieren.

Dies kann nur verhindert werden wenn genügend HDL vorhanden ist, welche das Cholesterin mit Phospholipiden über den Membrantransporter ABCA1 aufnehmen können und so wieder dem reversen Cholesterintransport zugeführt werden.

Die fokale Ansammlung solcher Schaumzellen imponiert makroskopisch als „Fatty Strikes“.

Sie sind das erste Anzeichen einer beginnenden Atherosklerose. Untersuchungen zeigten, dass diese „Fatty Streaks“ bereits bei Schulkindern nachweisbar sind, aber wahrscheinlich reversibel sein können, wenn ein intakter Cholesterinstoffwechsel vorhanden ist.

Das komplette Atherom besitzt eine weiche Lipidakkumulation, die auf die Tätigkeit der Makrophagen und Monozyten zurückzuführen ist. Auch findet man immer T-Lymphozyten (Virchow, 1856) die für die entzündliche Reaktion verantwortlich gemacht werden. Daraus entwickelt sich ein komplexer Ablauf von Komplementaktivierung, Zytokinausschüttung und Rekrutierung von weiteren Scavenger-Makrophagen.

Stary analysierte systematisch Sektionsbefunde aus allen Altersklassen und teilt den arteriosklerotischen Prozess in 5 Phasen ein (Stary, 1994)

- I. Intimale Verdickung: minimale Lipideinlagerung, vereinzelt Schaumzellen, ohne klinische Zeichen
- II. „Fatty streaks“: gebildet durch zahlreiche Schaumzellen, vereinzelt Lymphozyten und Mastzellen
- III. Präatherom, Nachweis freier Lipide, Reduktion der extrazellulären Matrix
- IV. Atherom, Lipidsee, glatte Muskelzellen, mögliche klinische Zeichen: Angina pectoris
- V.
 - a) Fibroatherom
 - b) Atherom mit starken Kalzifizierungen
 - c) Atherom mit organisierten intramuralen Thromben

- VI. komplizierte Läsion mit rupturierter Deckplatte, intramuraler Hämorrhagie und/oder aufgelagerten Thromben

3. Die Entwicklung der Zielwertbestimmung

Bereits in den 40er Jahren zählten kardiovaskuläre Ereignisse zu den häufigsten Todesursachen in den Vereinigten Staaten (Drawber, et al., 1951). Um die Ursachen für diese kardiovaskulären Ereignisse zu finden plante das Public Health Service eine groß angelegte epidemiologische Studie in der kleinen Stadt Framingham. 1948 wurde diese Studie mit 5.209 Personen, von 30 – 62 Jahren, gestartet. Bereits 1961 wurde gezeigt, dass eine enge Beziehung zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel, erhöhtem Blutdruck und der Arteriosklerose besteht (Kannel, et al., 1967).

Anfang der 80er Jahren versuchte die American Heart Association (AHA) die Bevölkerung, durch öffentliche Programme, vor der Gefahr eines zu hohen Cholesterinspiegels warnen.

Daraufhin rief die American Heart Association 1985 das National Cholesterol Education Program ins Leben. Dieses Programm sollte klare Richtlinien aufstellen, ab welchem Cholesterinspiegel eine Behandlung notwendig ist. Der erste Bericht, Adult Treatment Panel I, wurde 1988 herausgegeben. Seitdem gibt es immer wieder Aktualisierungen die sich auf die aktuellen Studien und Entdeckungen stützen.

In Österreich übernimmt diese Aufgabe der Österreichische Cholesterinkonsensus. Es ist eine gemeinsame Arbeit von 7 Österreichischen Fachgesellschaften und somit die einzige der europäischen Richtlinien, die fachlich so breit abgesichert ist.

3.1. The National Education Program: Adult Treatment Panel I

1987 begann die NECP an Richtlinien zu arbeiten um klar definierte Zielwerte für die Lipidtherapie zu entwickeln. Damals setzte man den gesamten Focus auf das Low density Lipoprotein, da man erkannt hatte, dass dieses in sehr enger Beziehung zur Entstehung der Atherosklerose steht.

Es wurden damals nur Richtlinien zur Primärprävention von Kardiovaskulären Erkrankungen erarbeitet.

Die Therapie wurde nicht nach dem Risiko des Patienten gerichtet, sondern man behandelte einfach nur zu hohe Werte. Ein LDL-Cholesterin Spiegel von ≥ 160 mg/dl wurde als zu hoch und behandlungsbedürftig eingestuft. Hatte man als Patient zwei zusätzliche Risikofaktoren für Kardiovaskuläre Erkrankungen war ein LDL-Cholesterin Spiegel von 130 – 159 mg/dl als zu hoch einzustufen

Als Hauptaugenmerk in der Therapie setzten sie damals auf Ionenaustauscher-Harze und Nikotinsäure. Statine sowie Fibrate wurden nicht als Therapie erster Wahl empfohlen.

3.2. The National Education Program: Adult Treatment Panel II

Fünf Jahre nachdem die ersten Empfehlungen des NECP zur Behandlung erhöhter LDL-Cholesterinwerten herausgegeben hatten, wurden die nächsten Richtlinien erstellt.

Man entwickelte damals 2 Strategien um kardiovaskuläre Erkrankungen vorzubeugen in dem man den Cholesterinspiegel senkt.

Die erste Strategie beruht darauf Hochrisikopatienten aus der Bevölkerung herauszufiltern und diesen eine aggressive Lipid senkende Therapie zukommen zu lassen.

Die andere Strategie ist es, die gesamte Bevölkerung auf dieses Thema aufmerksam zu machen und durch verschiedene Programme die Ernährung und den Lifestyle der Bevölkerung zu ändern. Beide Strategien werden auch noch heute angewandt.

Einige Studien hatten bis 1993 bewiesen (National Cholesterol Education Program, 1993), dass ein Zusammenhang zwischen Cholesterin und Kardiovaskulären Krankheiten besteht,

sowie dass diese vermehrt in den westlichen Industrieländern, als in Ländern wo der Fleisch und Fettkonsum niedriger ist (z.B. Japan und China), auftreten.

Modifizierbaren Risikofaktoren	Nicht modifizierbare Risikofaktoren
Rauchen	Alter
Hypertonie	Geschlecht
Immobilität	Familiäre Vorbelastung
Diabetes mellitus	
Adipositas	

Tabelle 2 Risikofaktoren
[National Cholesterol Education Program, 1993]

Das Adult Treatment Panel II beschreibt 2 Arten von Risikofaktoren, die nicht modifizierbaren und

modifizierbaren Risikofaktoren (siehe Tabelle 2).

Aus diesen Risikofaktoren und dem HDL-Cholesterin wurde ein Risiko Status bestimmt nach der die Therapie abgestimmt wurde.

Risiko Status von vorhandenen Risikofaktoren außer LDL-Cholesterin

Positive Risikofaktoren

- **Alter:** Männlich ≥ 45 Jahre
Weiblich ≥ 55 Jahre (oder nach Menopause ohne Hormonersatztherapie)
- **Familiäre Vorgeschichte (definiert als Myocardinfarkt oder plötzlicher Tod vor 55 Jahren bei männlichen erstgradigen Verwandten bzw. vor 65 Jahren bei weiblichen erstgradigen Verwandten)**
- **Raucher**
- **Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg, bzw. antihypertensive Medikation)**
- **Niedriges HDL-Cholesterin (≤ 35 mg/dl)**
- **Diabetes mellitus**

Negative Risikofaktoren

- **Hohes HDL-Cholesterin (≥ 60 mg/dl)**

Tabelle 3 Risiko Status (National Cholesterol Education Program, 1993)

Als Hoch-Risikopatient wurden jene Patienten eingestuft bei denen zwei oder mehr positive Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) zu finden waren. War ein negativer Risikofaktor vorhanden, durfte man einen positiven abziehen, da sich ein HDL-Cholesterin ≥ 60 mg/dl protektiv auf das Kardiovaskuläre System auswirkt.

Adipositas und Immobilität wurde bei dem Risiko Status nicht einbezogen, da sie durch die Faktoren Diabetes mellitus, Hypertonie und niedriges HDL-Cholesterin ausgedrückt werden. Dennoch wurde schon damals gefordert, dass man diese Faktoren berücksichtigen und eventuell therapeutisch (Lifestyle-Änderung) intervenieren sollte.

Die genauen Therapieziele des National Education Programs 1993 lauteten:

Primärprävention:

- LDL-C < 160 mg/dl bei weniger als 2 Risikofaktoren (lt. Tab. 2)
- LDL-C < 130 mg/dl bei mehr als 2 Risikofaktoren (lt. Tab.2)

Sekundärprävention:

- LDL-C < 100 mg/dl bei vorhandener KHK oder anderen Arteriosklerotischen Erkrankungen

Die medikamentöse Therapie in der Primärtherapie sollte eher zurückhaltend eingesetzt werden und eher den älteren Patienten mit hohem Risiko (siehe Tabelle 3) vorbehalten werden.

So fordert das Adult Treatment Panel II immer Initial eine 6 monatige Therapie mit Diät Maßnahmen sowie Körperliche Aktivität bevor eine medikamentöse Therapie eingeleitet wird (siehe Abbildung 4).

Ausgenommen davon werden Patienten mit einem Initialen LDL-Cholesterin Wert von ≥ 220 mg/dl und einem starken Risikofaktor wie Diabetes mellitus oder eine Familiäre Vorbelastung. Bei solchen Patienten sollte sofort mit einer Medikamentösen Therapie begonnen werden sowie Lifestyle-Modifikationen initiiert werden.

Auch bei der Sekundärprävention wird gefordert zuerst mit Diät-Maßnahmen zu beginnen. Erst wenn das geforderte LDL-Cholesterin Ziel von <100mg/dl nicht erreicht wird oder es von Beginn an klar ist, dass das Ziel mit Diät alleine nicht erreicht werden kann, sollte eine medikamentöse Therapie gestartet werden. So wird gewünscht, dass bei einem LDL-Cholesterin Wert von 100-129mg/dl nach Diät eine medikamentöse Therapie begonnen wird. Wird das Ziel mit einer Monotherapie nicht erreicht sollte auch an eine Kombinationstherapie gedacht werden.

Die genauen Therapieschemata vom National Education Program 1993 lauteten wie folgt:

(National Cholesterol Education Program, 1993)

Primär Prävention basierend auf Total Cholesterin

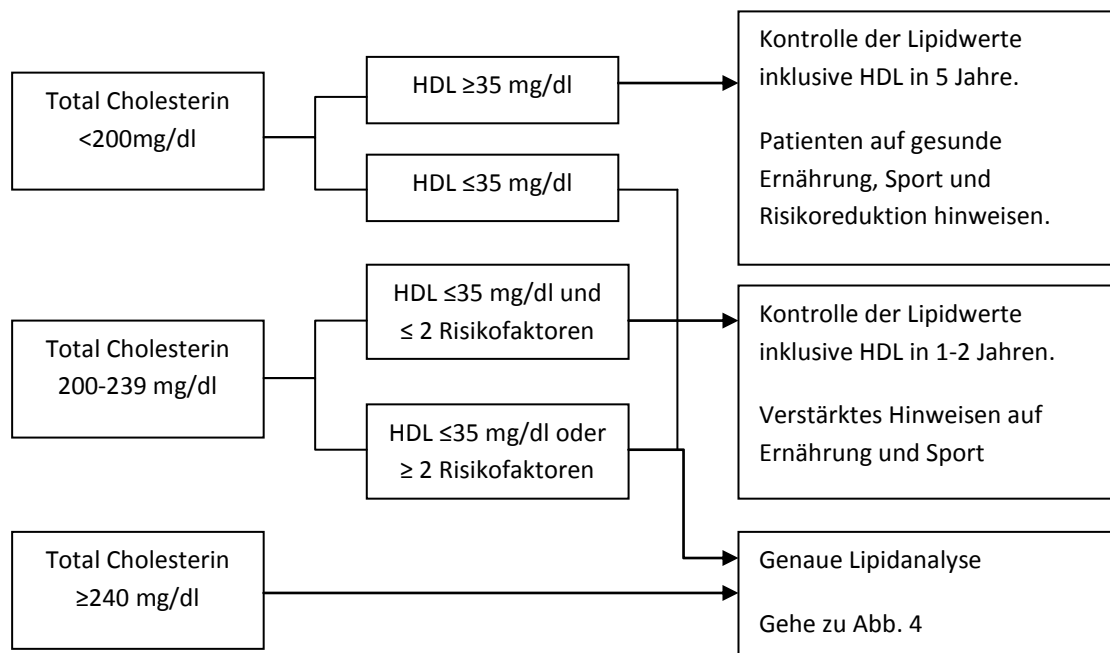


Abbildung 3: Primärprävention (Totalcholesterin)

Primär Prävention basierend auf LDL Cholesterin

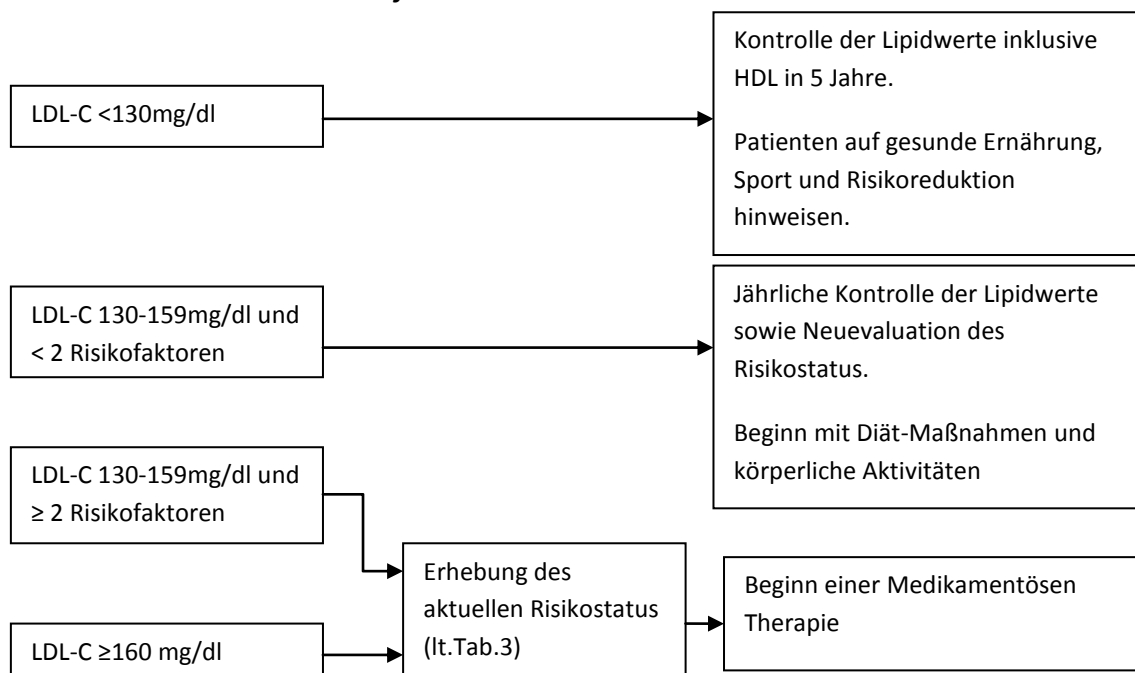


Abbildung 4: Primärprävention (LDL-Cholesterin)

3.3. European Society of Cardiology (ESC) 1998

1998 veröffentlichte die European Society of Cardiology, kurz ESC, Richtlinien zum Lipid-Management zur Prävention von Kardiovaskulären Krankheiten (Wood, et al., 1998).

Ziel war es, den Ärzten in Spitälern sowie niedergelassenen Ärzten einfache strukturierte Richtlinien zu geben um die Therapie von zu hohem Cholesterin zu vereinfachen.

Dazu entwickelten sie eine Tabelle (siehe Abb. 5-6) aus der man sehr einfach das absolute KHK 10 Jahres Risiko für den Patienten ablesen kann.

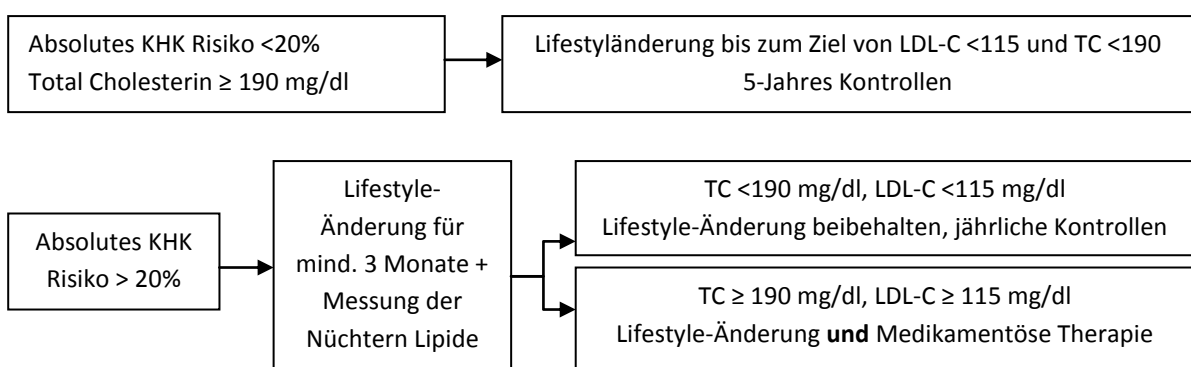
Dabei benötigt man nur das Alter, Geschlecht, Systolische Blutdruck, Total Cholesterin sowie Raucher bzw. Nichtraucher.

Einige sehr wichtige Parameter sind in der Tabelle nicht enthalten und somit ist das kardiovaskuläre Risiko höher für Patienten mit:

- Familiärer Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus (Doppeltes Risiko für Männer und mehr als das doppelte Risiko für Frauen)
- Familiäre Vorgeschichte mit kardiovaskulären Erkrankungen
- Niedrigen HDL-Cholesterin Werten (Frauen ≤ 43 mg/dl, Männer ≤ 39 mg/dl)
- Triglyceride > 180 mg/dl
- Alter > 70

Als Hochrisikopatienten werden jene Patienten eingestuft, welche ein kardiovaskuläres 10 Jahres Risiko von $>20\%$ haben, bzw. wenn das Risiko $> 20\%$ wäre wenn man es auf das Alter von 60 projiziert.

Als sehr klares Therapieschema gilt daher laut der ESC 1998:



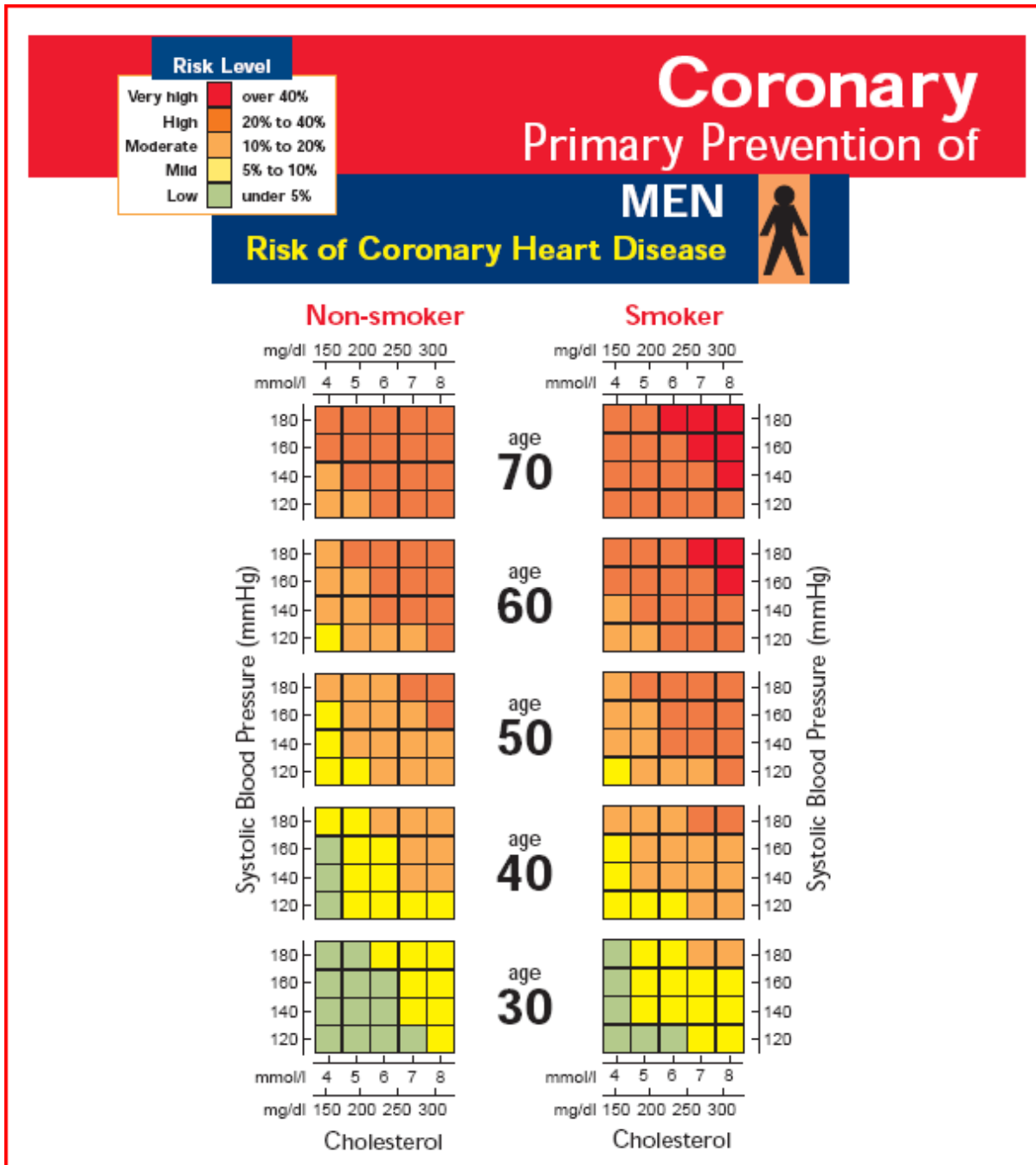


Abbildung 5: Risk Chart Men (Wood, et al., 1998)

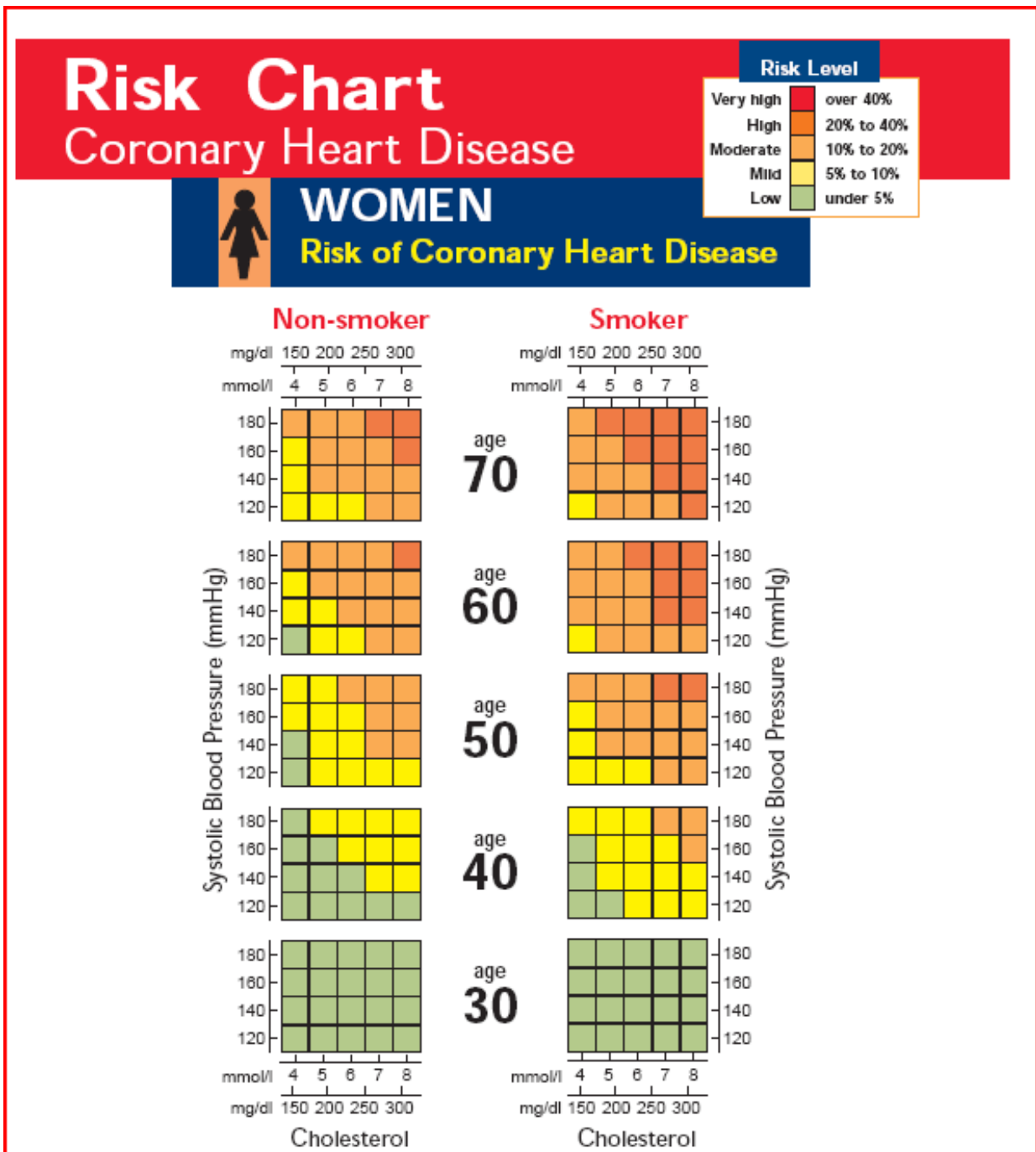


Abbildung 6 Risk Chart Women (Wood, et al., 1998)

3.4. National Education Program: Adult Treatment Panel III

2001 gab die American Heart Association neue Richtlinien bezüglich des Lipidmanagement heraus, da einige neue klinische Studien abgeschlossen und neue Ergebnisse lieferten. (National Cholesterol Education Program, 2001)

Die Punkte in denen das Adult Treatment Panel III mit den vorherigen Versionen (ATP I und ATP II) übereinstimmt sind folgende:

- LDL Cholesterin Senkung ist das primäre Therapieziel
- Intensive LDL Cholesterin Senkung bei Patienten mit vorhandener KHK
- Identifikation von 3 Risiko-Gruppen
 - Patienten mit KHK bzw. anderen Arteriosklerotischen Erkrankungen
 - Patienten mit mehr als 2 Risikofaktoren
 - Patienten mit 0-1 Risikofaktoren
- Betonung der Wichtigkeit von Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität zur Risikoreduktion von Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin.

Neue Punkte des Adult Treatment Panel III sind:

- Patienten mit Diabetes mellitus aber ohne KHK werden in die gleiche Risikostufe eingestuft wie Patienten mit KHK
- Die Framingham 10 Jahres Risikoeinstufung (Wilson, et al., 1998) wird genutzt um Patienten mit multiplen, > 2, Risikofaktoren) aufzufinden und ihnen eine intensivere Therapie zu ermöglichen.
- Identifizierung von Patienten mit Metabolischen Syndrom, welche eine besonders intensive Lifestyleänderung erfahren sollten.
- LDL-Cholesterin < 100mg/dl ist als optimal anzusehen
- HDL-Cholesterin < 35-40 mg/dl ist zu niedrig und daher therapeutisch anzuheben.

Anders als im Adult Treatment Panel II werden jetzt erstmals Statine als Therapie erster Wahl zur Senkung des LDL Cholesterinspiegels empfohlen. Zahlreiche Studien, wie die 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary

Atherosclerosis Prevention Study), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial) und LIPID (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), haben nun die bessere Wirksamkeit der Statine und deren Vorteile gegenüber anderen Medikamenten, gezeigt.

Als erster Interventionsschritt gilt jedoch nach wie vor die Lebensstiländerung mit gesunder Ernährung, vor allem mit Pflanzlichen Sterinen (empfohlen werden 2 gramm/d) und lösliche Ballaststoffen (10-25 gramm/d), sowie regelmäßige körperliche Betätigung und Gewichtskontrolle.

Ist das gewünschte Therapieziel mit diesen Mitteln nicht erreichbar, wird empfohlen Medikamente einzusetzen.

Die Empfohlenen Medikamente zur Therapie von Hypercholesterinämie sind:

- HMG CoA Reductase Inhibitoren (Statine)
- Gallensäure Komplexbildner (Cholestyramin)
- Nikotinsäure
- Fibrate

Als neue Therapieziele gelten nun:

Risiko Kategorie	10 Jahres Risiko für KHK	LDL-Cholesterin Ziel
Multiple (2+) Risiko Faktoren	>20% (inkl. Aller KHK Risiko Äquivalente ¹)	<100mg/dl
	10-20%	<130 mg/dl
	<10%	<130 mg/dl
0-1 Risikofaktoren	<10%	<160 mg/dl

Tabelle 4 Therapieziele der Primärprävention (National Cholesterol Education Program, 2001)

¹ Die meisten Patienten mit KHK Äquivalenten haben multiple Risikofaktoren und ein 10 Jahres Risiko von >20%. Inkludiert werden Patienten mit nicht koronarer klinischer Atherosklerose (z.B. PAVK), Diabetes mellitus und multiplen (2+) Risikofaktoren mit einem 10 Jahres Risiko von >20% laut dem Framingham Risiko Score (Wilson, et al., 1998).

3.5. National Education Program: Adult Treatment Panel III Update 2004

Seit den letzten Veröffentlichung des National Education Program 2001 sind 5 große Klinische Studien veröffentlicht worden (siehe Tabelle 5) die belegen, dass eine LDL-Cholesterin Senkung auf < 70 mg/dl bei Patienten mit sehr hohem Risiko sinnvoll ist (Grundy, et al., 2004).

	Patienten und Alter	Einschluss- Kriterien	Therapie	Ergebnisse
Heart Protektion Study (HPS)	20 536 Patienten 40 - 80a	KHK oder andere Verschluss- Krankheiten oder Diabetes	40 mg Simvastatin vs. Placebo	Mortalität – 13% Vask. Ereignisse -24%
Prospektive Study of Pravastatin in Elderly at Risk	5804 Patienten 70 – 82a	Kardiovask. Vorgeschichte bzw. High Risk Patienten	40 mg Pravastatin vs. Placebo	LDL-C: -34% in 3,2 Jahren Plötzl. Herztod, Stroke, Myokardinfarkt: -15%
ALLHAT¹	10 355 Patienten > 55a	LDL-C ≥ 120mg/dl LDL-C 100-129 mg/dl + KHK	Pravastatin vs. Standard- Therapie	Gesamt-C: -17% vs. - 8% Mortalität: 14,9% vs. 15,3%
ASCOT-LLA²	10 305 Patienten 40 – 79a	Mind. 3 weitere cardiovasculären RF	10 mg Atorvastatin vs. Placebo	Strokes -27% Kardio-vasc. Ereignisse – 21% Coronar Events -19%
Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection	4162 Patienten	Akutes Coronarsyndrom	40 mg Pravastatin vs. 80 mg Atorvastatin	Todesfälle, Myokardinfarkte, unstab. Angina pect., Srokes -16% unter Atorvastatin

Tabelle 5: Studien des ATP III Update (Grundy, et al., 2004)

Als neue Risikogruppen wurden nun definiert:

- Sehr hohes Risiko: KHK + multiple Risikofaktoren (z.B. Diabetes), Metabolisches Syndrom, Akutes Koronarsyndrom
LDL-Cholesterin Ziel: < 100mg/dl (optional <70 mg/dl)

¹ Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart attack Trial – Lipid lowering Arm

² Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (Lipid lowering Arm)

- Hohes Risiko: KHK oder KHK-Äquivalente (10 Jahres Risiko >20%)
LDL-Cholesterin Ziel: < 100 mg/dl
- Moderates hohes Risiko: multiple Risikofaktoren (2+) (10 Jahres Risiko 10-20%)
LDL-Cholesterin Ziel: <130 mg/dl (optional <100 mg/dl)
- Moderates Risiko: multiple Risikofaktoren (2+) (10 Jahres Risiko 5-10%)
LDL-Cholesterin Ziel: <160 mg/dl
- Geringes Risiko: 0-1 Risikofaktoren
LDL-Cholesterin Ziel: <160 mg/dl

3.6. Cholesterin-Konsensus der Österreichischen Atherosklerose-Gesellschaft –Austrian Atherosclerosis Society (AAS) 2006

Schritt 1:

Bestimmung eines kompletten **Lipidprofils** (nach einer Nüchternperiode von mindestens 12 Stunden): Gesamtcholesterin (Tot-C), Triglyceride (TG), LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin (HDL-C)

Schritt 2:

Feststellung ob eine koronare Herzkrankheit (KHK), eine klinisch manifeste extrakoronare Atherosklerose oder ein Diabetes mellitus vorliegt[1]:

- **KHK:** St. p. Myokardinfarkt (MI, STENT/PTCA, Bypass-Operation, angiographisch verifizierte KHK), nachgewiesene Myokardischämie (Ergometrie, Myokardszintigraphie)
- **klinisch manifeste extrakoronare Atherosklerose:** Zerebrovaskuläre Erkrankung (St. p. ischämischem Insult oder TIA mit Nachweis atherosklerotischer Veränderungen an den Carotiden, hämodynamisch relevante Carotisstenose), periphere arterielle Verschlusskrankheit, abdominelles Aortenaneurysma
- Diabetes mellitus: Typ 2 Diabetes bzw. Typ 1 mit Mikroalbuminurie

Schritt 3:

Feststellung, ob klassische Risikofaktoren (RF) vorliegen (zusätzlich zum LDL-C): 5 klassische RF, die den LDL-C-Zielwert beeinflussen:

Nicht modifizierbar:

- **Alter** (Männer > 45 Jahre, Frauen > 55 Jahre)
- **FA für prämatüre KHK** (Männer > 45 Jahre, Frauen > 55 Jahre, weibliche erstgradig Verwandte < 65 Jahre)

Modifizierbar:

- **Rauchen**
- **Hypertonie** (RR > 140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation)
- **HDL-C < 40 mg/dl**
- **HDL-C > 60 mg/dl** zählt als negativer RF; wenn es vorliegt, kann bei der Risikoabschätzung ein vorhandener positiver RF abgezogen werden.

Schritt 4:

Wenn 2 oder mehr (2+) RF ohne KHK oder KHK-Äquivalent vorliegen, Bestimmung des absoluten 10-Jahres-KHK-Risikos (lt. Framingham Tabelle; das angegebene Risiko bezieht sich auf „harte Endpunkte“: tödl. und nicht tödl. MI, plötzlicher Herztod).

Schritt 5:

Zuordnung zu einer von 4 Risikokategorien, Feststellung des LDL-Zielwertes und Entscheidung über die medikamentöse Therapie.

Risikokategorie	LDL-C-Zielwert	Schwellenwert für Einleitung einer medikamentösen Therapie
Sehr hoch: Akutes Koronarsyndrom [1,2,3] Stabile KHK bei Diabetes [1,2,4,5] Atheroskleroseprogredienz*	< 70 mg/dl	> 70 mg/dl

<p>Hoch: Stabile KHK ohne Diabetes [1,2,4,5,8] Manifeste extrakoronare Atherosklerose [1,2,8] Typ 2 Diabetes [1,6,8] 10-Jahresrisiko > 20% [1,7]</p>	<p>< 100 mg/dl</p>	<p>> 100 mg/dl (bei Patienten mit KHK, extrakoronärer Atherosklerose oder Typ 2 Diabetes mit einer Statintherapie, mindestens in Standarddosis**, bei LDL-C > 70 mg/dl immer indiziert) [8]</p>
<p>Mäßig: 2+ Risikofaktoren [1,7] (10-Jahresrisiko < 20%)</p>	<p>< 130 mg/dl***</p>	<p>> 130 mg/dl</p>
<p>Gering: 0-1Risikofaktor [1] (10-Jahresrisiko meist < 10%)</p>	<p><160 mg/dl</p>	<p>> 190 mg/dl</p>

* z.B. eine dokumentierte Progredienz einer extrakraniellen Karotisstenose trotz LDL-C-Zielwerterreichung (< 100 mg/dl) unter Standardstatintherapie.

** Statin Standarddosis: Simvastatin 40 mg, Fluvastatin 80 mg, Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg, Rosuvastatin 5 mg.

*** Im Einzelfall kann es sinnvoll sein, auch bei dieser Patientengruppe eine LDL-C Senkung unter 100 mg/dl anzustreben. Dies gilt besonders für Patienten mit ausgeprägtem metabolischem Syndrom.

Therapeutische Lebensmodifikation unmittelbar bei Überschreiten des LDL-C-Zielwertes. Medikamentöse Therapie sofort bei "sehr hohem" und „hohem“ Risiko (s.o.). Bei mäßigem und geringem Risiko, wenn nach 3-monatiger Lebensmodifikation die obigen Schwellenwerte überschritten werden. Falls eine medikamentöse Therapie indiziert ist, sollte eine LDL-C-Senkung > 35% angestrebt werden [1-8].

Schritt 6:

Behandlung erhöhter Triglyzeride (TG > 150 mg/dl). Wenn die TG > 500 mg/dl liegen → primär TG-Senkung durch Fibrate, um eine Pankreatitis zu vermeiden.

Wenn die TG initial < 500 mg/dl und nach Erreichen des LDL-C-Zielwertes weiterhin > 200 mg/dl liegen, Festlegen eines Nicht-HDL-C-Zielwertes.

Risikokategorie	LDL-C-Zielwert	Nicht-HDL-C-Zielwert
Akutes Koronarsyndrom [1,2,3] Stabile KHK bei Diabetes [1,2,4,5] Atheroskleroseprogredienz	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl
Stabile KHK ohne Diabetes [1,2,4,5,8] Manifeste extrakoronare Atherosklerose [1,2,8] Typ 2 Diabetes [1,6,8] 10-Jahresrisiko > 20% [1,7]	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl
2 + Risikofaktoren [1,7] (10-Jahresrisiko < 20%)	< 130 mg/dl	< 160 mg/dl
0-1Risikofaktor [1] (10-Jahresrisiko meist < 10%)	< 160 mg/dl	< 190 mg/dl

Schritt 7:

Identifizierung und Behandlung eines metabolischen Syndroms (NCEP ATP III-Kriterien).

Wenn drei oder mehr der folgenden Faktoren vorliegen, kann die Diagnose „metabolisches Syndrom“ gestellt werden.

Faktor	Grenzwerte
Viszerale Adipositas Männer Frauen	Bauchumfang > 102 cm Bauchumfang > 88 cm
Erhöhte TG	> 150 mg/dl
Erhöhter Blutdruck	> 130/ > 85 mmHg
Niedriges HDL-C Männer Frauen	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose	> 100 mg/dl

Wegen des mit dem Syndrom assoziierten hohen kardiovaskulären Risikos sollten intensive Anstrengungen unternommen werden, das Zustandbild durch therapeutische Lebensstilmodifikation (Gewichtsreduktion durch fettreduzierte Ernährung, Steigerung der Körperlichen Fitness durch regelmäßiges Ausdauertraining) günstig zu beeinflussen. Sollte es damit nicht gelingen, den LDL- bzw. Nicht-HDL-Zielwert zu erreichen, ist der Einsatz von Lipidsenkern sinnvoll.

O. Univ. Prof. Dr. J.R. Patsch
Präsident der AAS

Univ. Doz. Dr. B. Föger
Sekretär der AAS

Referenzen:

- [1] Grundy SM, et al., Circulation 2004, 110:227
- [2] Smith SC, et al., Circulation 2006,113: 2363
- [3] Cannon CP, et al., NEJM 2004, 350:15
- [4] LaRosa JC, et al., NEJM 2005, 352:1425
- [5] Pedersen TR, et al., JAMA 2005, 294:2437
- [6] Colhoun HM, et al., Lancet 2004, 364:685
- [7] Sever PS, et al., Lancet 2003, 361:1149
- [8] HPS Collaborative Group, Lancet 2003, 361:2005

10-Jahres KHK Risiko für Männer (Framingham- Tabelle)				
Alter	Punkte	Alter	Punkte	
20- 34	-9	55-59	8	
35-39	-4	60-64	10	
40-44	0	65-69	11	
45-49	3	70-74	12	
50-54	6	75-79	13	

Gesamt Cholesterin	Punkte Alter				
	20-30	40-49	50-59	60-61	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Punkte Alter				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nichtraucher	0	0	0	0	0
Raucher	8	5	3	1	1

HDL mg/dl	Punkte	Systol. Blutdruck (mmHg)	Punkte	
			unbehandelt	behandelt
>60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
<40	2	140-159	1	2
		≥ 160	2	3

Punkte-summe	10-jahres KHK Risiko	Punkte-summe	10-jahres KHK Risiko
<0	<1	9	5
0	1	10	6
1	1	11	8
2	1	12	10
3	1	13	12
4	1	14	16
5	2	15	20
6	2	16	25
7	3	≥17	≥30
8	4		

10-Jahres KHK Risiko für Frauen (Framingham- Tabelle)				
Alter	Punkte	Alter	Punkte	
20- 34	-7	55-59	8	
35-39	-3	60-64	10	
40-44	0	65-69	12	
45-49	3	70-74	14	
50-54	6	75-79	16	

Gesamt Cholesterin	Punkte Alter				
	20-30	40-49	50-59	60-61	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Punkte Alter				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nichtraucher	0	0	0	0	0
Raucher	9	7	4	2	1

HDL mg/dl	Punkte	Systol. Blutdruck (mmHg)	Punkte	
			unbehandelt	behandelt
>60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	1	3
40-49	1	130-139	2	4
<40	2	140-159	3	5
		≥ 160	4	6

Punkte-summe	10-jahres KHK Risiko	Punkte-summe	10-jahres KHK Risiko
<9	<1	18	5
9	1	19	6
10	1	20	8
11	1	21	10
12	1	22	12
13	2	23	16
14	2	24	20
15	3	≥25	≥30
16	4		
17	5		

Abbildung 7: Framingham Tabelle

4. Praktische Arbeit

Wie bereits erwähnt sind in Österreich kardiovaskuläre Erkrankungen für meisten Todesfälle verantwortlich. Fast bei jedem 2. Todesfall steht ein Kardio-Vaskuläres Ereignis im Hintergrund (Traindl, et al., 2007). Einer der Risikofaktoren dafür ist die Hypercholesterinämie, vor allem jedoch die LDL-Cholesterin Erhöhung sowie die HDL-Cholesterin Senkung (Univ-Prof. Dr. Ludvik, 2005). Dies ist nicht nur in Österreich so, sondern trifft auf die meisten westlichen Ländern der Welt zu.

Daher wird seit den 80er Jahren von verschiedenen Gesundheitsorganisationen versucht, aus den neuesten Erkenntnissen, klar strukturierte Richtlinien herauszugeben, um die Therapie von Hyperlipidämie zu optimieren

Die in Österreich groß angelegte ACT-Studie 2005 beschäftigte sich mit der Frage, wie viele Patienten in Österreich unter Statin-Therapie die Zielwerte erreichen. Dabei wurden Daten von 6.404 Patienten an 363 Zentren erhoben. Alle Patienten werden bereits mit Statinen behandelt und sollten somit die geforderten Werte erreichen.

Die Ergebnisse zeigten jedoch das Gegenteil.

Lediglich 31% der behandelten Österreicher erreichen einen LDL-Cholesterinwert von <100 mg/dl. Das heißt, dass 69% der Patienten ihre geforderten Cholesterin Zielwerte nicht erreichen. Der Durchschnittliche LDL-Cholesterinwert liegt mit 124 mg/dl bei Männern und 133,5 mg/dl bei Frauen weit über die von der NCEP geforderten Zielwerte. Als Ursachen dafür wurden vor allem mangelnde Compliance sowie zu niedrig dosierte Statine postuliert (Traindl, et al., 2007).

In dieser Arbeit wird das Patientenkollektiv der Diabetischen Ambulanz des LKH Graz ebenfalls auf das Erreichen ihrer LDL-Cholesterin Zielwerte im Zeitraum von 2000-2007 untersucht.

Dabei werden vor allem die Daten von 2000-2005 mit denen von 2006-2007 verglichen, da in den letzten beiden Jahren ein intensiveres Therapieschema, mit LDL-Cholesterin Ziel von <70 mg/dl für Hochrisikopatienten, verfolgt wurde.

Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf das Auffinden von möglichen Gründen, warum Patienten ihre geforderten Zielwerte nicht erreichen. Liegt es so wie in der ACT Studie an mangelnder Compliance und zu niedrig dosierten Statinen? Oder gibt es womöglich noch weitere Gründe.

Weiteres soll gezeigt werden, ob in den Jahren 2006-2007 durch eine aggressivere Statin-Therapie, mehr Patienten ihre Zielwerte erreichten als in den Jahren davor.

4.1. Ziel der Arbeit

Diese Arbeit dient vor allem der Qualitätskontrolle der Diabetes- und Stoffwechsel Ambulanz der Medizinischen Universität Graz.

Sie soll zeigen wie viele der Patienten die LDL-Cholesterin Zielwerte, welche von den Fachgesellschaften für Kardiologie vorgegeben werden, erreichen. Vor allem sollte auch hervorgehen welche Gründe für ein Nichterreichen dieser Zielwerte verantwortlich sind.

Ist es die mangelnde Compliance der Patienten, welche laut W.März gefördert werden muss? (März, 2007) Oder liegt es daran, dass die meisten wirksamen Medikamente in Österreich nicht in der Green-Box zu finden sind (Toplak, 2007) und somit eine ausreichende medikamentöse Therapie erschwert wird?

Besonders interessant ist der Vergleich der Jahre 2000-2006 mit dem Jahr 2007, da im letzten Jahr bereits versucht wurde das LDL-Cholesterin Therapieziel für Hochrisikopatienten auf <70 mg/dl zu senken wie es das Adult Treatment Panel III Update 2004 (Grundy, et al., 2004) fordert.

2007 galt in Österreich noch offiziell das LDL-Cholesterin Ziel von <100 mg/dl für Hochrisikopatienten. Der Österreichische Cholesterin-Konsensus 2007 forderte jedoch bereits die Therapieziele den internationalen Richtlinien anzugleichen.

4.2. Vergleichbare Arbeiten

4.2.1. EUROASPIRE

1995-1996 wurde in Europa eine groß angelegte Studie begonnen, bei denen 3569 Patienten erhoben wurden, welche aufgrund eines kardiologischen Ereignisses (siehe Tabelle 6) im Krankenhaus waren. Sie wurden etwa 6 Monate nach Entlassung zu Ihrer Situation befragt. Sie wurde ERUASPIRE I genannt und wurde in insgesamt 9 Ländern durchgeführt.

Das Ziel dieser Studie war es die Präventionsmaßnahmen nach einem Kardiologischen Ereignisses zu kontrollieren und festzuhalten wie viele Zielwerte erreicht wurden.

Kardiologische Ereignisse:

Tabelle 6: kardiologische Ereignisse (EUROASPIRE I and II Group, 2001)

- Koronarer Bypass
 - Percutane Transluminale coronare Angioplastie
 - Akuter myocardialer Infarkt
 - Cardiale Ischaemie
-

Nach 6 Monaten wurden folgende Daten erhoben:

- Raucher ja/nein
- Adipositas (BMI >30)
- Bluthochdruck (> 140/90 mm/Hg)
- Gesamtcholesterin (> 5 mmol/L = 193,4 mg/dl)
- Diabetes ja/nein

Die gleiche Studie (EUROASPIRE II) wurde 1999-2000 noch einmal durchgeführt. Diesmal mit 3379 Patienten in 15 europäischen Ländern. Der Ablauf der Studie war vollkommen ident. Wieder wurden Patienten 6 Monate nach einem Kardiologischen Ereignis nach ihren Lebensgewohnheiten befragt und untersucht.

Die Ergebnisse der EUROASPIRE I von 1996 und EUROASPIRE II 2000 hinsichtlich des Cholesterins sind in Tabelle 7 dargestellt.

	EUROASPIRE I	EUROASPIRE II
BMI >30	25,3%	32,8%
Gesamtcholesterin >5 mmol/L	86,2%	58,9%
Diabetes	18%	21,9%
Gesamtcholesterin < 5 mmol/L mit Lipidsenkender Therapie	20,9%	42,2%
Gesamtcholesterin < 5 mmol/L ohne Lipidsenkende Therapie	10,3%	27,5%

Tabelle 7: Ergebnisse EUROASPIRE I und II (März, 2007)

2007 wurde die EUROASPIRE III begonnen von denen jedoch noch nicht ganz klare Ergebnisse vorliegen. So wurde auf dem Europäischen Kardiologen Kongress (ESC) 2007 berichtet, dass sich die Gesamtsituation der Sekundärprävention von Kardiologischen Ereignissen zwar verschlechtert hat, jedoch im speziellen die Erreichung des Cholesterin-Zielwertes sehr gebessert hat. Es erreichten 87% den geforderten Gesamtcholesterinzielwert. (Fleck, 2007)

4.2.2. ACT (Austrian Cholesterol Treatment Program regarding Achievements of Cholesterol Targets in High Risk Patients)

Bei diesem Großprojekt in Österreich wurden im Jahr 2005 insgesamt Daten von 6.404 Patienten erhoben, bei denen eine KHK diagnostiziert wurde und welche bereits mit Statinen behandelt wurden. Die Daten stammen aus insgesamt 363 österreichischen Zentren.

Das Ziel dieses Projektes war es zu erfahren, wie viel dieser Patienten unter Statin Therapie das geforderten LDL-Cholesterinziel von < 100 mg/dl (Beck, et al., 2002) erreichen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung waren:

	Ø Gesamt	Ø Männer	Ø Frauen
Gesamt Cholesterin	213,95 mg/dl	207,7 mg/dl	223,2 mg/dl
LDL-Cholesterin	127,9 mg/dl	124 mg/dl	133,5 mg/dl

Tabelle 8: Ergebnisse ACT 2005 (Mag. Standhartinger, 2007)

Insgesamt erreichten nur 31% den LDL-Cholesterinwert von <100 mg/dl. Das bedeutet, dass trotz Statintherapie 69% das Ziel nicht erreichen konnten. Univ.-Prof, Dr. Bernhard Ludvik führt dieses Ergebnis vor allem auf die Statinmonotherapie zurück (Mag. Standhartinger, 2007).

Die ACT zeigte des weiterem, dass man mit einer Kombination von Statinen mit Ezetimib 10mg eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung von bis zu 26% erzielen kann. Wohingegen man mit einer Statin Dosisverdoppelung nur eine weitere LDL-Cholesterinsenkung um 6% erwirken kann.

4.2.3. Lipid Zielwertüberprüfung am Krankenhaus Wels 2001, Prim. Univ.-Prof. Dr. Eber B. (Eber, et al., 2005)

Die Kardiologie im Krankenhaus Wels baute gegen Ende 2001 eine Datenbank mit Patientendaten auf, welche zur Koronarangiographie überwiesen wurden.

Diese Patienten wurden speziell auf ihre Lipid-Werte hin untersucht und es wurde festgestellt, dass 69% das geforderte LDL-Cholesterin Ziel von < 100 mg/dl nicht erreichten.

Auch wurden in Wels KHK-Patienten unter laufender Statin-Therapie überprüft, was zu einem Ergebnis führte, dass von 100 KHK Patienten 48 einen LDL-Cholesterinspiegel von > 100 mg/dl und 37 einen Gesamt Cholesterinspiegel von > 200 mg/dl erreichten.

Bei Diabetikern stellte sich schon nach 2 Jahren Beobachtung heraus, dass ein LDL-Cholesterinspiegel von < 100 mg/dl einen eindeutigen Überlebensvorteil bedeutet (siehe

Abbildung 8). Daher ist es besonders bei dieser Patientengruppe besonders wichtig die Lipid Therapie aggressiver zu gestalten um die Zielwerte zu erreichen (Eber, et al., 2005).

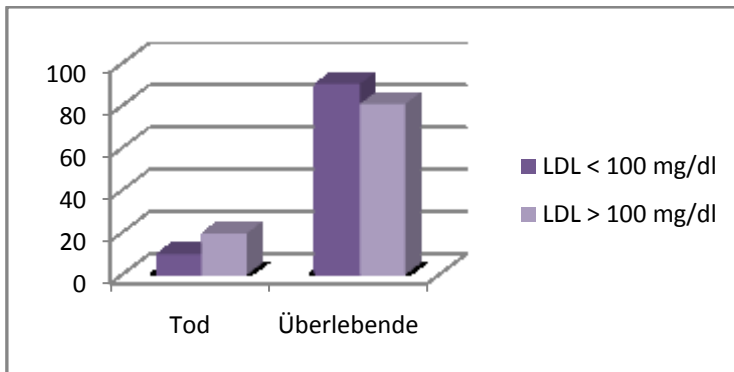


Abbildung 8: Datenbankanalyse Kardiologie Wels (Eber, et al., 2005)

4.2.4. Zielwertüberprüfung nach Rehabilitation, Bad Tatzmannsdorf Prim. Dr.med Laimer H. (Laimer, 2004)

Von 1997 bis 2001 wurden am Rehabilitationszentrum Bad Tatzmannsdorf 200 Patienten (siehe Tabelle 9) nach einem koronaren Erstereignis (Infarkt/PTCA und Bypass-OP) aufgenommen und 28 Tage rehabilitiert. 1 Jahr danach wurden sie für eine weitere Rehabilitation stationär aufgenommen und dabei folgende Parameter aufgenommen:

- Lipide
- Gewicht (BMI)
- Medikamententreue
- Rauchverhalten

	Anzahl	Ø Alter	Alter von-bis
Männer	145	58	33-88
Frauen	55	62	43-82

Tabelle 9: Patientengut (Laimer, 2004)

Ergebnisse:

	Infarkt/PTCA	Bypass-OP
Bei 1. Entlassung	177±34	174±31
Bei Wiederaufnahme	196±37	186±31
Bei 2. Entlassung	169±29	162±28

Tabelle 10: Ergebnisse Gesamt Cholesterin (Laimer, 2004)

Ein Jahr nach einem koronaren Erstereignis war der Gesamtcholesterin Wert bei den Patienten	1. Entlassung	108±32	41,2
	Wiederaufnahme	115±31	48,6
	2. Entlassung	94±26	45,4

Tabelle 11: Ergebnisse LDL- und HDL-Cholesterin (Laimer, 2004)

signifikant höher als bei deren Entlassung (siehe Tabelle 10). Es lagen nur 14% innerhalb des von der 2.AAAC geforderten Zielwerte, jedoch lagen nur 38% über 200 mg/dl (im Vergleich: EUROASPIRE II 1 Jahr nach Ereignis lagen 58% über 5 mmol/L) Das gleiche Bild zeigte sich bei dem LDL-Cholesterinwerten, wenn auch nicht so ausgeprägt.

Nach der zweiten Rehabilitation konnten die Werte vom Gesamtcholesterin annähernd in den Zielbereich gebracht werden. Die LDL-Cholesterinwerte erreichten sogar das geforderte Ziel (Beck, et al., 2002). Nur beim HDL-Cholesterin zeigte sich ein Anstieg zwischen der Entlassung aus der Rehabilitation und der erneuten Wiederaufnahme was sich sehr günstig auf den Gesamt-Cholesterin/HDL Quotienten auswirkt (siehe Tabelle 11).

Wie schon erwähnt schneidet diese Studie hinsichtlich der Lipid-Werte besser ab als die groß angelegte EUSOASPIRE II Studie

Bei Aufnahme in das Rehabilitationszentrum standen 44% unter einer Lipid senkende Therapie (99% Statine, 1% Fibrate), bei der ersten Entlassung bekamen 82% eine Statintherapie. Bei der Wiederaufnahme nahmen noch 80,5% die Statintherapie (im Vergleich EUROASPIRE II: nach einem Jahr nahmen 61% die Statin-Medikation)

Es wurde bei den 200 Patienten auch der BMI über dieses Jahr dokumentiert und auch hier zeigt sich ein deutlicher Anstieg zwischen Entlassung aus der Rehabilitation und der Wiederaufnahme nach einem Jahr. Der Anteil an Patienten mit einem BMI > 30 war bei Entlassung 14% und stieg bei Wiederaufnahme auf 19% an.

4.3. Patientengut und Methoden

Für diese Arbeit standen mir alle Patientenakten der Diabetes- und Stoffwechselambulanz des LKH Graz zur Verfügung.

Es wurden die Daten aller Patienten mit einer diagnostizierten Koronaren Herzkrankheit im Zeitraum von 2000 – 2007 erhoben. Insgesamt sind das 142 Patienten.

Das gesamte Patientengut besteht aus 88 Männern und 54 Frauen mit einem gesamten Durchschnittsalter von 66 Jahren (Frauen 69 Jahre, Männer 64 Jahre) von 39 bis 91 Jahren. Die Patienten hatten einen durchschnittlichen LDL-Cholesterinwert von 98 mg/dl, einen Gesamtcholesterinwert von 193 mg/dl und einen HDL-Cholesterinwert von 48 mg/dl (siehe Tabelle 12).

Es wurden ausschließlich Patienten in die Datenbank aufgenommen, bei welchen eine Koronare Herzkrankheit (KHK) diagnostiziert wurde. Daher handelt es sich bei dieser Studie ausschließlich um Hochrisikopatienten in der Sekundärprävention.

	Ø Gesamt	Ø Frauen	Ø Männer
Gesamt-Cholesterin	193mg/dl	197 mg/dl	191 mg/dl
LDL-Cholesterin	98 mg/dl*	108 mg/dl*	92 mg/dl*
HDL-Cholesterin	48 mg/dl	53 mg/dl	45 mg/dl
BMI	30,43	30,81	30,20
Alter	66	66	63

Tabelle 12: Mittelwerte

* nicht berücksichtigt wurden Patienten mit TG \geq 400 mg/dl, da die Friedewald-Formel zur Berechnung von LDL-C bei so hohen TG-Werten nicht gültig ist

Für die Datenbank wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- Metabolisches Syndrom ja/nein

- Diabetes ja/nein
- LDL-Cholesterinwert
- HDL-Cholesterinwert
- Gesamtcholesterin
- Cholesterinsenkende Medikamente
- Aufgetretene Nebenwirkungen

Die gesamten Daten wurden in einer eigens erstellten Datenbank in Microsoft Access 2007 eingegeben und mit Hilfe von Microsoft Excel 2003 graphisch dargestellt.

4.4. Einstufung der Patienten

In den Jahren 2006-2007 wurde an der Diabetes- und Stoffwechselambulanz bereits versucht das Lipidmanagement an die neuen Richtlinien (Grundy, et al., 2004) anzugleichen, dass sich dann 2008 endgültig durchsetzte.

Daher wurden die Patienten anhand ihrer erhobenen Parameter in 2 Risikogruppen unterteilt:

- Gruppe A: Patienten mit hohem Risiko
- Gruppe B: Patienten mit sehr hohem Risiko

Die Risikoeinteilung wurde nach folgenden Kriterien erstellt:

Patienten mit hohem Risiko	Patienten mit sehr hohem Risiko
Koronare Herzkrankheit (KHK)	Akutes Koronarsyndrom
Extrakoronare Atherosklerose (ZAVK, PAVK)	KHK + Diabetes
Diabetes mellitus	KHK + Metabolisches Syndrom
10 Jahres Risiko >20% (siehe Anhang 1 und 2)	Atheroskleroseprogredienz

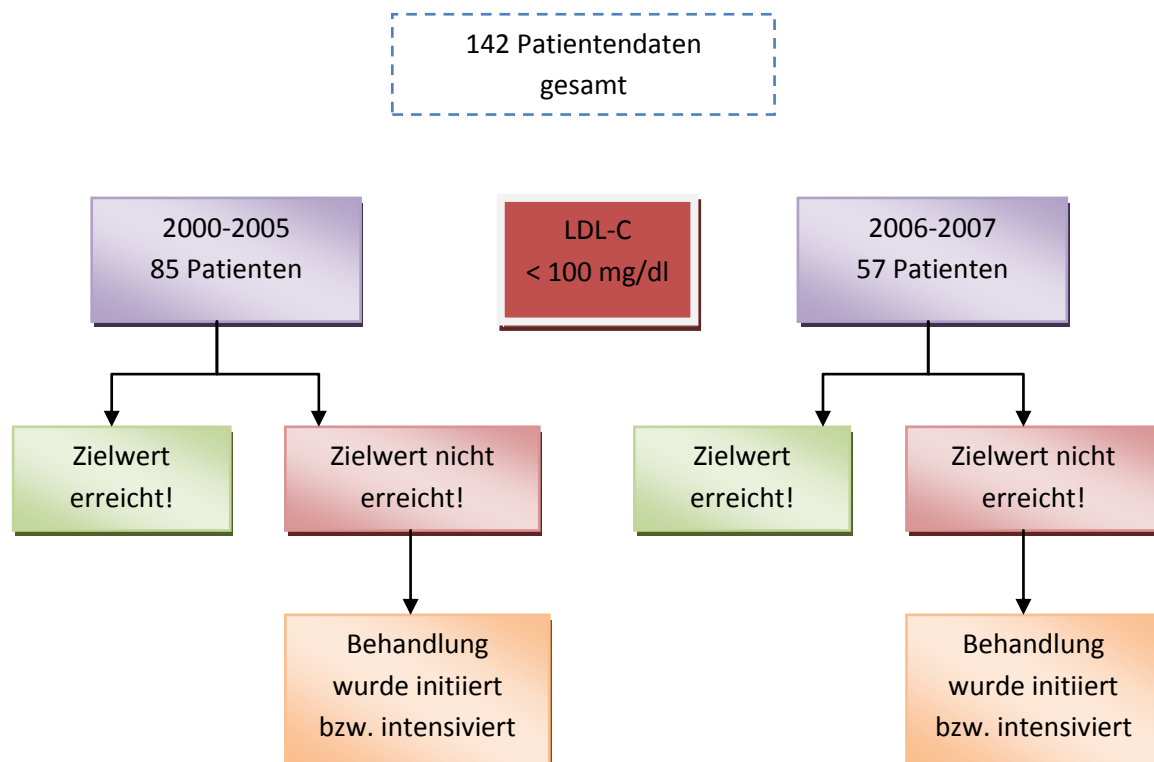
Tabelle 13: Einteilung der Risikogruppen

4.5. Studiendesign

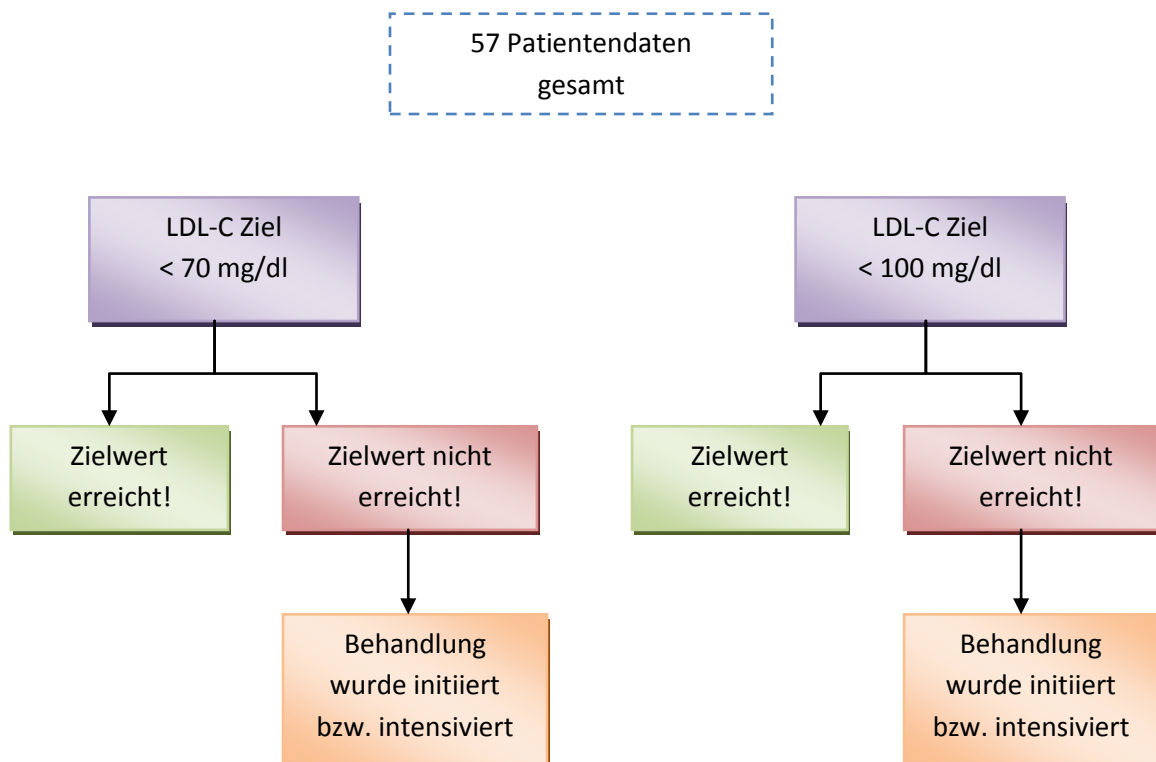
Die Kernfrage dieser Studie ist es herauszufinden, wie viele Patienten an der Diabetes- und Stoffwechselambulanz ihr LDL-Cholesterin-Ziel erreichen und viele nicht.

Dabei wurden zuerst die Datensätze der Jahre 2000-2006 und 2006-2007 miteinander verglichen, bei denen alle ein LDL-Cholesterin Zielwert von < 100 mg/dl gefordert wird.

Da in den Jahren 2005-2007 nun bereits versucht wurde nach den neuen Richtlinien und Zielwerten (Grundy, et al., 2004) zu behandeln, stellt sich natürlich die Frage: Erreichen mehr Patienten die Zielwerte mit einer intensiveren Behandlung?



Im 2. Schritt werden nun die Patienten aus den Jahren 2006-2007 in 2 Risikogruppen (siehe Tabelle 12) unterteilt, ausgewertet wie viele Patienten nun ihrem LDL-Cholesterin Zielwert erreichen und die Ergebnisse miteinander verglichen:



4.6. Ergebnisse:

4.6.1. LDL-C Zielwert < 100 mg/dl in den Jahren 2000-2007

Wie schon erwähnt wurden im ersten Schritt der Studie die Jahre 2000-2005 mit den Jahren 2006-2007, im Hinblick auf ein LDL-Cholesterin Ziel von < 100 mg/dl, verglichen.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt:

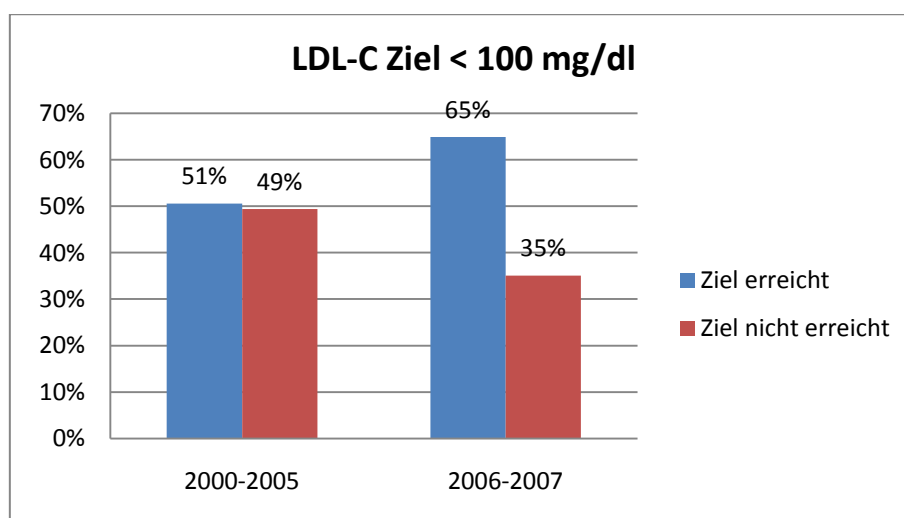


Abbildung 9: LDL-C Zielerreichung in den Jahren 2000-2005 und 2006-2007

Wie man in Abb. 8 erkennen kann hat sich der Anteil von Patienten, die ihren LDL-Cholesterin Zielwert erreichen, von 51% auf 65% gesteigert. Das ist vor allem auf das immer besser werdende Lipid-Management zurückzuführen.

Absolut gesehen erreichten in den Jahren 2000-2005, 43 von 85 Patienten den Zielwert von < 100 mg/dl und in den Jahren 2006-2007, 37 von 57. Also erreichten insgesamt 80 Patienten den LDL-Cholesterin Zielwert von <100 mg/dl.

Im Gesamten konnte der LDL-Cholesterinspiegel von durchschnittlich 111 mg/dl auf 90 mg/dl (-21 mg/dl) und das Gesamt Cholesterin von 206 mg/dl auf 175 mg/dl (-31 mg/dl) gesenkt werden. Beim HDL-Cholesterin ließ sich sogar eine Steigerung von 46 mg/dl auf 51 mg/dl (+5 mg/dl) erreichen (siehe Tabelle 14).

	2000-2005	2006-2007	Differenz absolut	Differenz in %
LDL-C*	111 mg/dl	90 mg/dl	-21 mg/dl	-19%
HDL-C	46 mg/dl	51 mg/dl	+5 mg/dl	+11%
Gesamt-C	206 mg/dl	175 mg/dl	-31 mg/dl	-15%

Tabelle 14: Ergebnisse im Vergleich

* nicht berücksichtigt wurden Patienten mit TG \geq 400 mg/dl, da die Friedewald-Formel zur Berechnung von LDL-C bei so hohen TG-Werten nicht gültig ist

In Abbildung 10 und 11 kann man sehr gut erkennen, dass sich, in den Jahren 2000-2005, 24% der Patienten nur knapp ihren Zielbereich (LDL-Cholesterin zwischen 101-120 mg/dl) verfehlt haben. In den Jahren 2006-2007 verfehlten in nur 19% knapp.

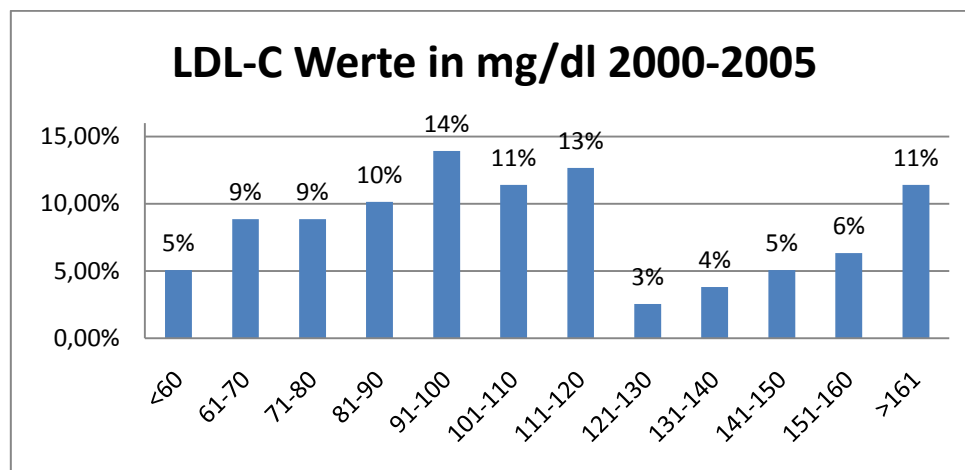


Abbildung 10: LDL-C Werte 2000-2005

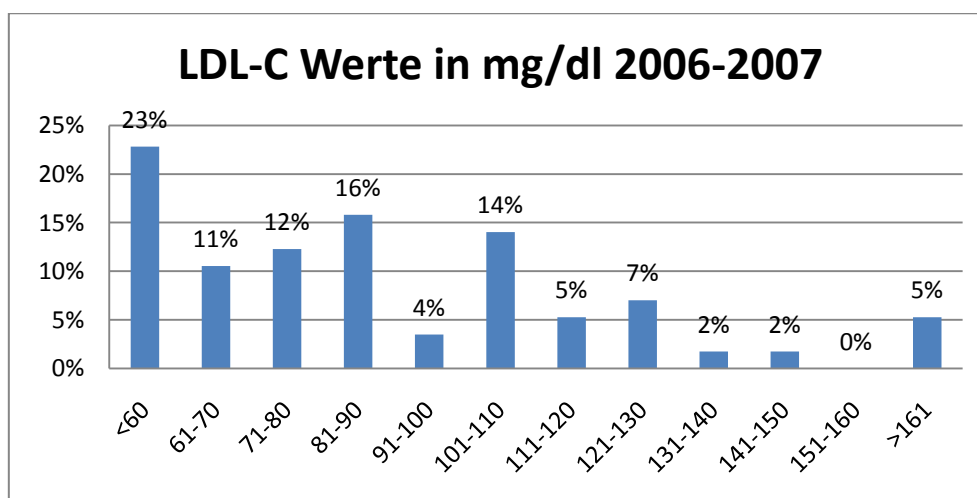


Abbildung 11: LDL-C Werte 2006-2007

4.6.2. LDL-C Zielwert < 70 mg/dl in den Jahren 2006-2007

In den Jahren 2006-2007 wurden die Patienten, wie schon erwähnt, in 2 Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit hohem Risiko und
- Patienten mit sehr hohem Risiko

Insgesamt waren es in den Jahren 2006-2007, 57 Patienten. Davon waren 40 Männer und 17 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (Männer 62 Jahre, Frauen 65 Jahre). Von diesen 57 Patienten wurden 39 als Patienten mit sehr hohem Risiko und 18 als Patienten mit hohem Risiko eingestuft.

Der mittlere LDL-Cholesterin Wert lag bei 90 mg/dl (Männer 89 mg/dl, Frauen 91 mg/dl) (siehe Tabelle 15).

	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	57	40	17
Alter	63	62	65
LDL-Cholesterin*	90 mg/dl	89 mg/dl	91 mg/dl
HDL-Cholesterin	51 mg/dl	50 mg/dl	54 mg/dl
Gesamt-Cholesterin	175 mg/dl	174 mg/dl	179 mg/dl
Patienten mit hohem Risiko	18	14	4
Patienten mit sehr hohem Risiko	39	26	13

Tabelle 15: Patienten 2006-2007

* nicht berücksichtigt wurden Patienten mit TG \geq 400 mg/dl, da die Friedewald-Formel zur Berechnung von LDL-C bei so hohen TG-Werten nicht gültig ist

Wie viele Patienten haben nun, den für sie errechneten, LDL-Cholesterin Zielwert erreicht?

Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 und 13 dargestellt:

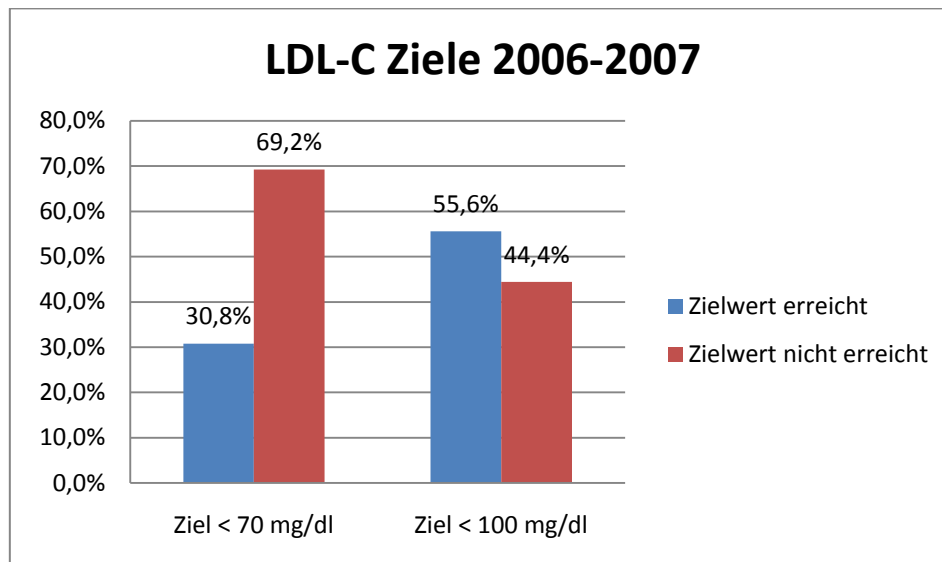


Abbildung 12: LDL-C Ziele 2006/07

Die Abbildung zeigt deutlich dass im Zielbereich von < 100 mg/dl weitaus mehr Patienten den Zielwert erreichen als im Zielbereich von < 70 mg/dl (56% vs. 31%). Im gesamten erreichten 38,6% der Patienten, den für sie definierten Zielbereich (siehe Abbildung 13). (Im Vergleich dazu erreichten 62% den Zielbereich von < 100 mg/dl).

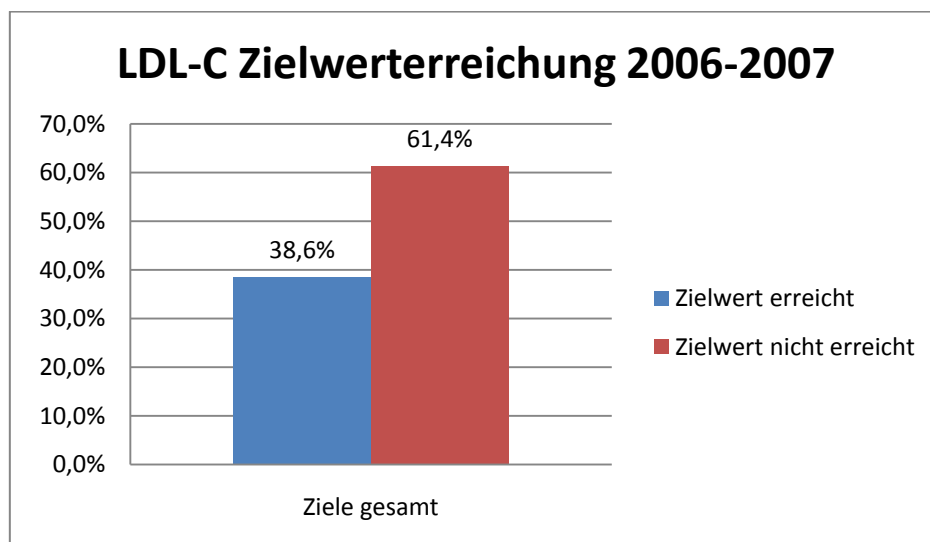


Abbildung 13: LDL-C Zielwerterreichung 2006/07

4.6.3. Die Lipid-Werte im Verlauf (2000-2007)

Im Laufe der Studie wurden die gesamten Lipid Werte von 2000 bis 2007 gesammelt und im Verlauf ausgewertet (siehe Abbildung 14).

Man sieht sehr deutlich dass die Werte sich im gesamten ständig verbessern. Das Gesamtcholesterin wurde zum Beispiel von durchschnittlich 206 mg/dl in den Jahren 2000/01 auf 175 mg/dl gesenkt. Das entspricht einer Senkung von ca. 15%. In den Jahren 2004/05 gab es einen leichten Anstieg der Werte (LDL-C und Gesamt Cholesterin), welche dann in den beiden nächsten Jahren stark gesenkt wurden (Gesamt-Cholesterin: von 211 mg/dl auf 175 mg/dl und LDL-Cholesterin: von 110 mg/dl auf 90 mg/dl).

Das HDL-Cholesterin hingegen stieg in den ersten 4 Jahren etwas an (von 46 mg/dl auf 53 mg/dl) und sank bis 2007 um 2 mg/dl wieder ab.

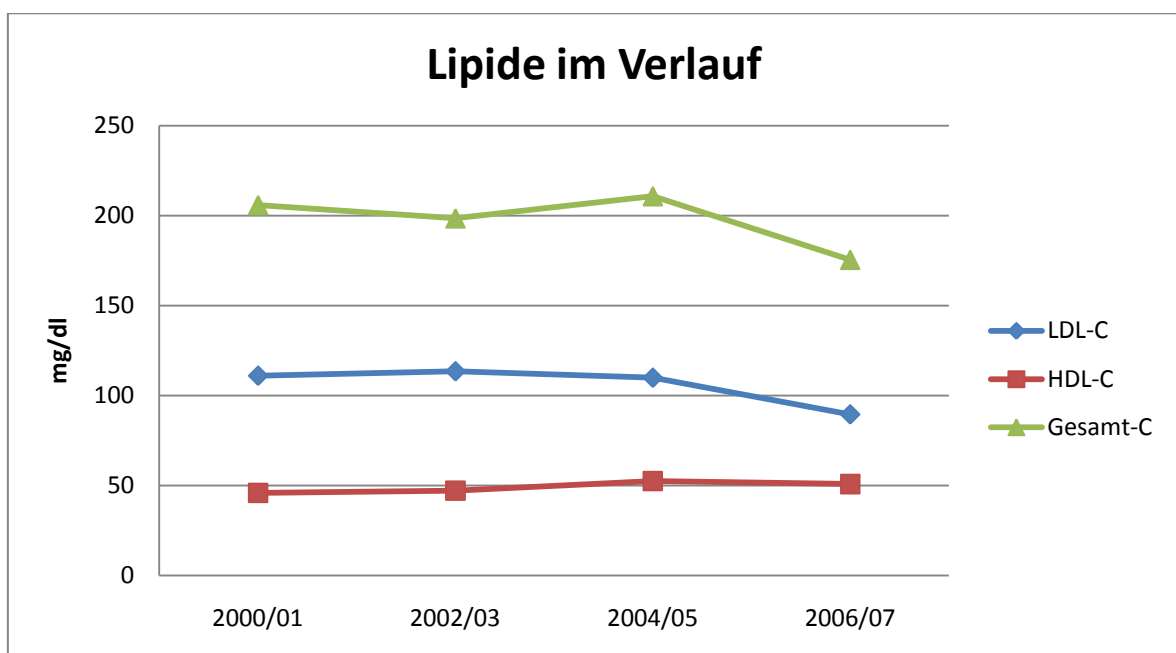


Abbildung 14: Lipide im Verlauf

Wenn man den Verlauf der Lipid-Werte bei Männern und Frauen (siehe Abbildung 15 und 16) getrennt analysiert sieht man bei den Frauen einen größeren Anstieg des Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werten in den Jahren 2004/05, als bei den Männern. Im gesamten ist jedoch eine Verbesserung der Lipid-Werte gut erkennbar. So wurde zum

Beispiel der Gesamt-Cholesterin-Spiegel bei den Frauen um 20 mg/dl (von 199 mg/dl auf 179 mg/dl) und bei den Männern um 38 mg/dl (von 212 mg/dl auf 174 mg/dl) gesenkt. Auch beim LDL-Cholesterin ist eine Senkung der Werte feststellbar (Frauen: von 112 mg/dl auf 91 mg/dl; Männer: von 110 mg/dl auf 89 mg/dl) (siehe Tabelle 16)

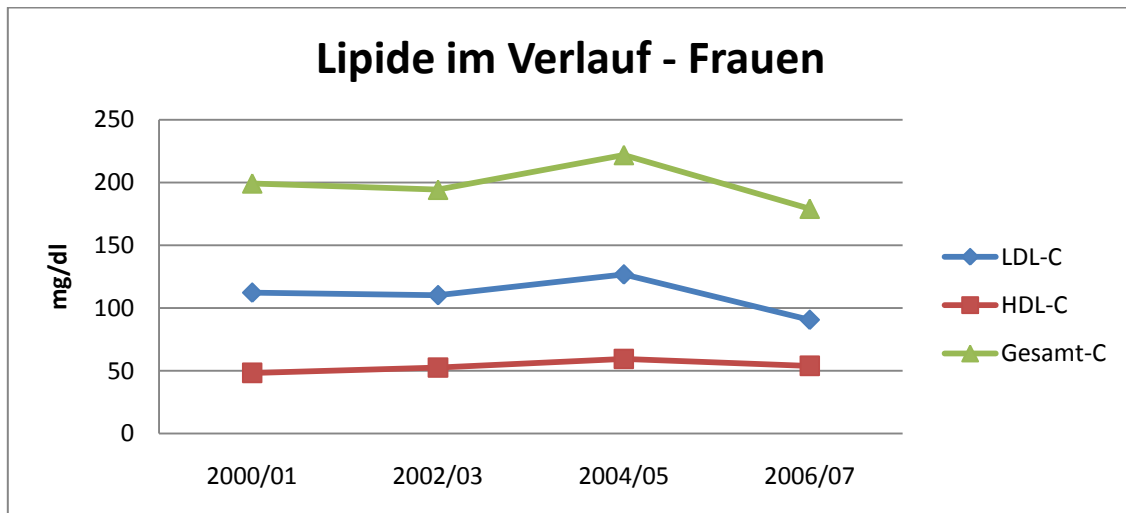


Abbildung 15: Lipide im Verlauf-Frauen

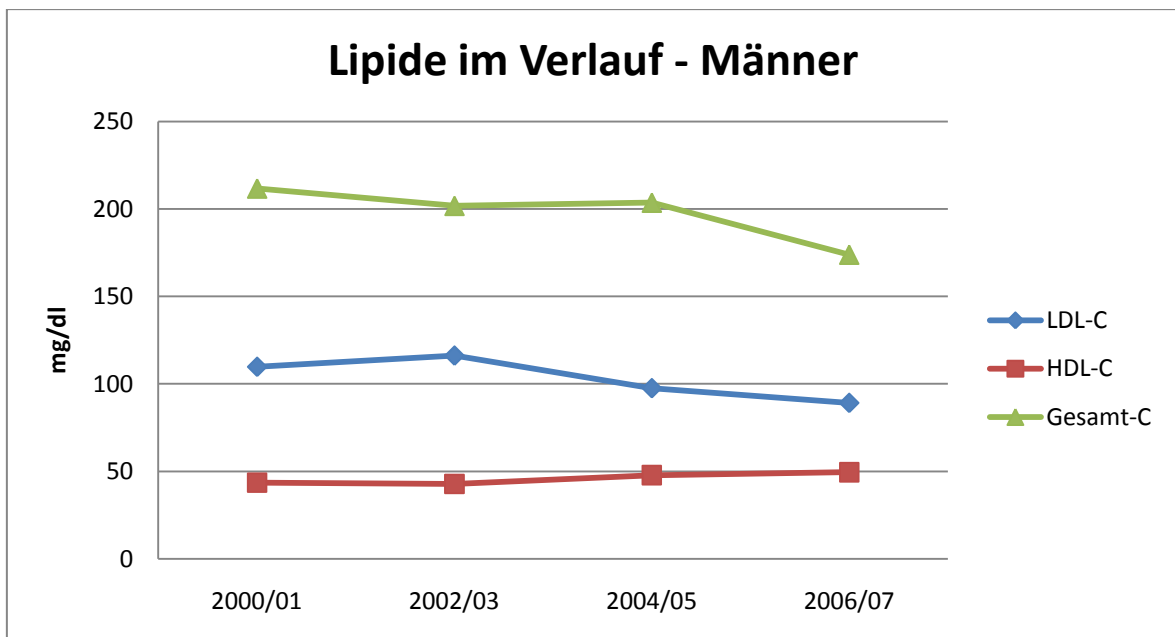


Abbildung 16: Lipide im Verlauf-Männer

	2000/01			2002/03		
	Gesamt in mg/dl	Frauen in mg/dl	Männer in mg/dl	Gesamt in mg/dl	Frauen in mg/dl	Männer in mg/dl
LDL-C	111±45	112±47	110±46	113±34	110±37	116±32
HDL-C	46±11	48±11	44±10	47±15	53±14	43±15
Gesamt-C	206±56	199±51	212±13	198±46	194±31	202±11
BMI	30,2	30,3	30,2	32,5	30,8	33,7

	2004/05			2006/07		
	Gesamt in mg/dl	Frauen in mg/dl	Männer in mg/dl	Gesamt in mg/dl	Frauen in mg/dl	Männer in mg/dl
LDL-C	110±46	127±59	97±30	90±44	91±66	89±32
HDL-C	53±11	59±12	48±9	51±17	54±22	50±14
Gesamt-C	211±60	222±63	204±12	175±51	179±70	174±14
BMI	31,3	34,0	29,4	29,3	29,3	29,4

Tabelle 16: Lipid-Werte im Verlauf

4.6.4. Wenn die LDL-Cholesterin Ziele nicht erreicht wurden

Bei den Patienten, die ihre LDL-Cholesterin Zielwerte nicht erreichte, wurde erhoben, ob eine therapeutische Maßnahme gesetzt wurde oder nicht. Wurde keine Maßnahme gesetzt, wurden die Gründe dafür untersucht.

1. Analyse: Zielwerte < 100 mg/dl

Insgesamt erreichten bei der Analyse 80 Patienten von 142 ihren LDL-Cholesterin Zielwert von < 100 mg/dl und 62 Patienten erreichten ihn nicht. Bei 31 Patienten wurde daraufhin eine Therapieoptimierung vorgenommen, wohingegen bei den übrigen 31 Patienten nichts gemacht wurde. Daher wurde versucht zu erheben aus welchem Grund bei diesen 31 Patienten keine Therapieanpassung durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 und 18 dargestellt.

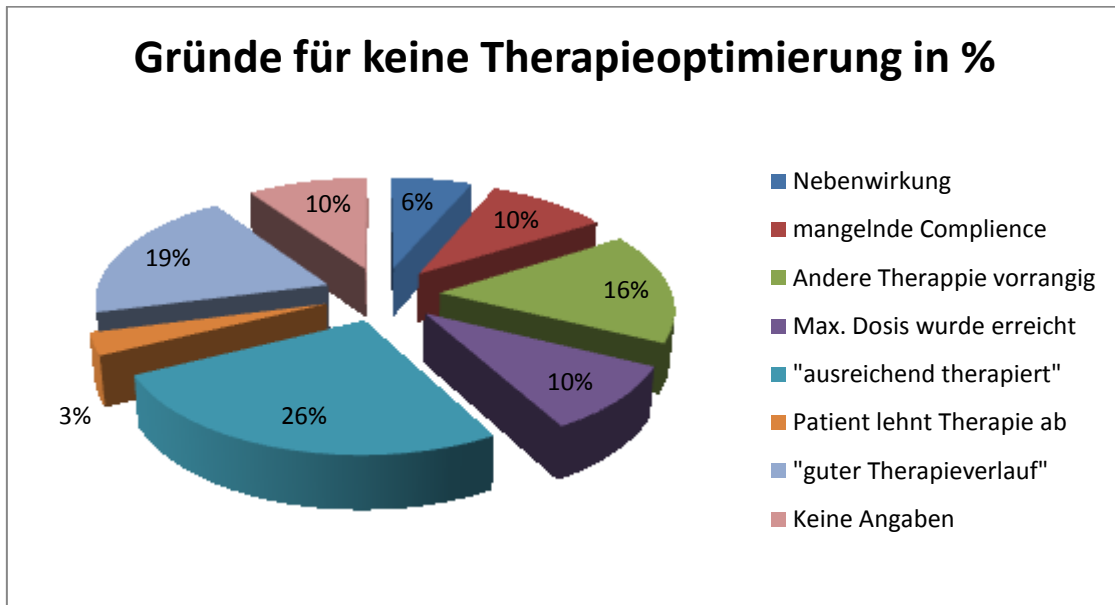


Abbildung 17: Gründe für keine Therapie in %

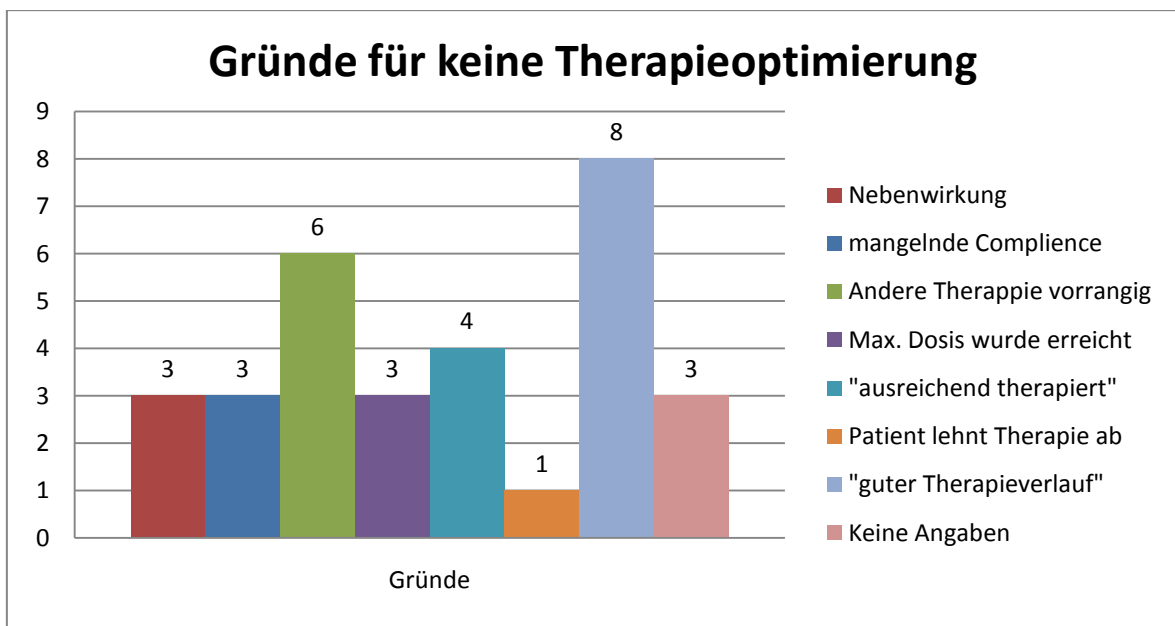


Abbildung 18: Gründe für keine Therapie

Als häufigster Grund wurde ein guter Therapieverlauf unter laufender Medikation ergründet. Dabei handelt es sich in 6 Fällen um eine Therapie Ersteinstellung und 2 Patienten hatten viel an Gewicht verloren, wobei sich der Lipid Status deutlich verbesserte und dadurch eine Therapieoptimierung noch abzuwarten ist.

Als weitere Gründe wurden noch erhoben:

- Nebenwirkungen/Interaktionen (3 mal): 2 Patienten reagierten mit einer CK Erhöhung auf Statine. Ein Patient bekam massive Durchfälle aufgrund einer Stalevothérapie und daher wurde vorerst keine Dosis Erhöhung vorgenommen.
- Mangelnde Compliance (3 mal): Bei einer Patientin gab es schwere Interaktionsprobleme aufgrund sehr schwacher Deutschkenntnisse und bei 2 Patienten standen Alkohol und sehr fette Ernährung im Vordergrund
- Andere Therapie vorrangig (6 mal)
- Maximale Dosis erreicht (3 mal)
- „ausreichend Therapiert“ (4 mal) Diese 4 Patienten befanden sich knapp über den Zielwert von LDL-C < 100mg/dl (Ø LDL-C: 110 mg/dl) und daher wurde von einer Erhöhung der Dosis abgesehen.
- 1 Patient lehnte eine Therapie ab
- Bei 3 Patienten konnten keine Gründe aus den Krankengeschichten erhoben werden.

2. Analyse: Zielwert <70 mg/dl

Auch bei den Patienten von 2006-2007 wurde erhoben, ob eine Therapieoptimierung bei nicht Erreichung Ihres Zielwertes, erfolgte. 27 Patienten nicht den LDL-Cholesterin Zielwert von <70 mg/dl. Bei 14 Patienten wurde eine Therapieoptimierung durchgeführt und bei 13 Patienten nicht.

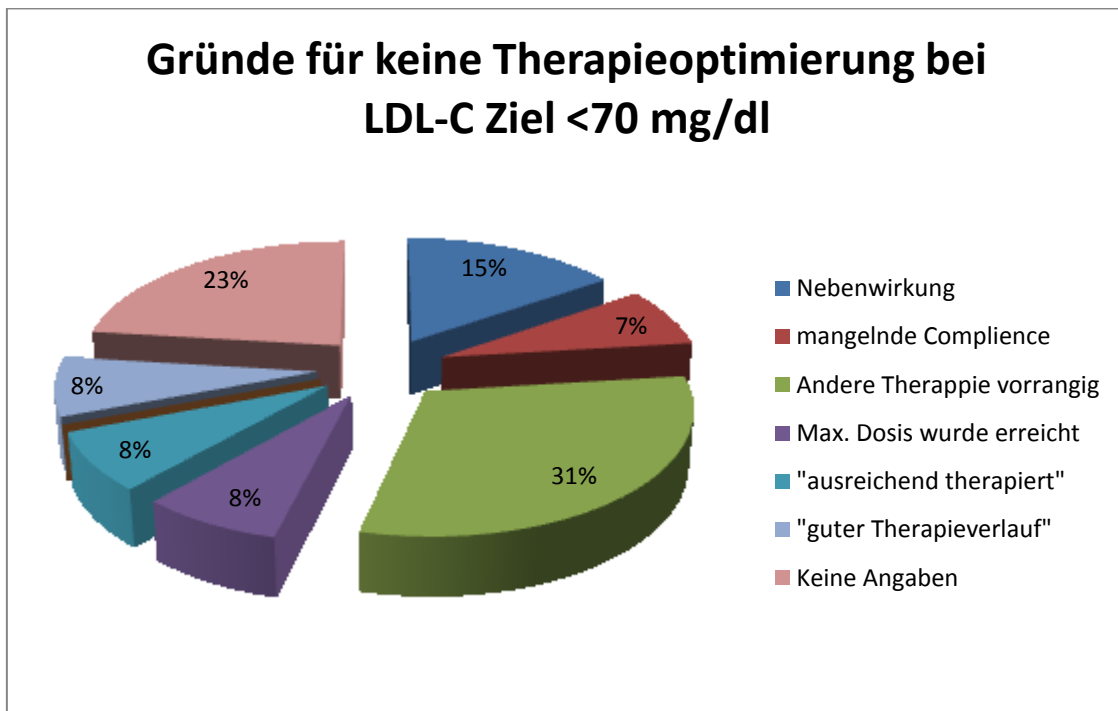


Abbildung 19: Gründe für keine Therapieoptimierung bei LDL-C Ziel <70 mg/dl

In Abbildung 18 sieht man als häufigsten Grund eine andere vorrangige Therapie, in den meisten Fällen (3 von 4) sind es Insulineinstellungen. Bei einer Patientin lief gerade eine hochdosierte Cortison Therapie, daher wurde von einer Therapieoptimierung vorerst Abstand gehalten. Als weitere Gründe traten wieder auf:

- Nebenwirkungen/Interaktionen (2 mal): Beide Male aufgrund von Muskelbeschwerden.
- Mangelnde Compliance (1 mal): Der Patient nimmt die Medikamente unregelmäßig und will nichts an seiner Lebensweise ändern
- Maximale Dosis wurde erreicht (1 mal)
- „ausreichend therapiert“ (1 mal): Der Patient befand sie ebenfalls knapp über den Zielwert (LDL-C 77: mg/dl)
- Guter Therapieverlauf (1 mal)
- Bei 3 Patienten konnte ebenfalls kein Grund erhoben werden.

4.6.5. Welche medikamentöse Therapie wurde gewählt:

Ein weiterer Interessanter Punkt ist es, wie viele der Patienten überhaupt medikamentös behandelt wurde um ihren LDL-Cholesterin Zielwert zu erreichen.

Insgesamt erhielten 115 Patienten eine medikamentöse Therapie (91 Statine, 23 Statine+Ezetrol, 2 Ezetrol, 1 Fibrate). Nur 28 Patienten erhielten keine Therapie (siehe Abbildung 20)

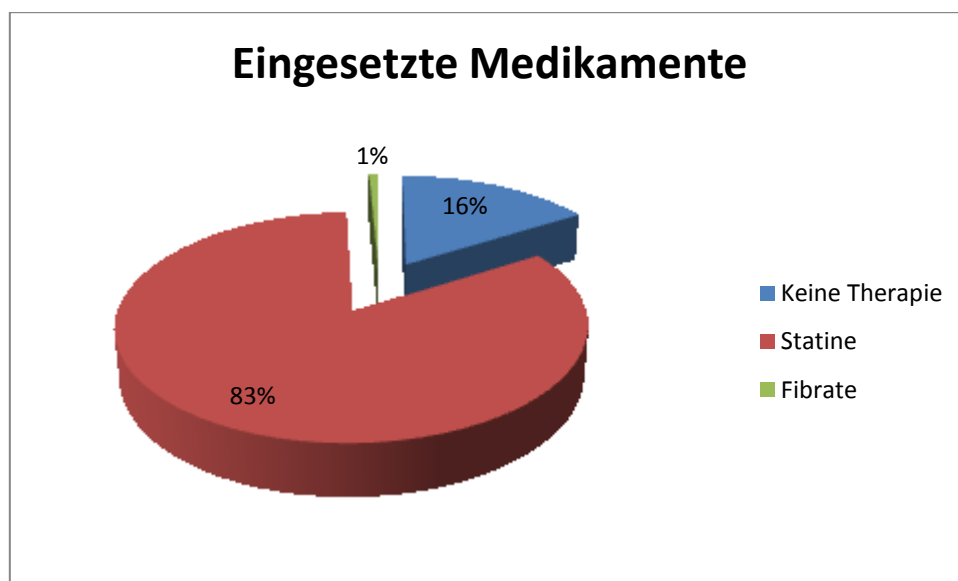


Abbildung 20: eingesetzte Medikamente

5. Diskussion

Der Hauptpunkt dieser Arbeit war es herauszufinden, wie viele Patienten an der Diabetes- und Stoffwechsellambulanz Graz, im Zeitraum von 2000-2007, ihren LDL-Cholesterin Zielwert erreichen.

Es hat sich herausgestellt, dass bei einem LDL-Cholesterin Ziel von <100 mg/dl, welcher für Patienten mit hohem Risiko vom Adult Treatment Panel III (Grundy, et al., 2004) gefordert wurde, 56% der Patienten den Zielwert erreichen. Wenn man bedenkt, dass bei der groß angelegten ACT Studie 2005 in Österreich nur 31% den Zielwert von <100 mg/dl erreichten (Beck, et al., 2002), so ist es doch eine beträchtliche Steigerung. Auch die Studie an der Kardiologie Wels zeigte deutlich schlechtere Ergebnisse (41% erreichten den LDL-Cholesterin Wert von <100 mg/dl), obwohl dort alle Patienten mit Statinen behandelt wurden (Laimer, 2004) und in Graz lediglich 81% medikamentös eingestellt waren.

Die Gründe dafür liegen sicher in dem immer größer werdenden Wissen über den Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und Gefäßerkrankungen und den damit immer besser werdenden Lipid-Management, sowie den besser werdenden Medikamenten.

Im 1. Schritt wurde, das für diesen Zeitraum geltende, LDL-Cholesterin Ziel von <100 mg/dl angenommen und überprüft wie viele Patienten, im Zeitraum 2000-2005 und 2006-2007, ihn erreichen. Im Zeitraum von 2000-2005 erreichten 51% den Zielwert und im Zeitraum 2006-2007 erreichten ihn 65%. Das ergibt eine Steigerung von 14%. Der Durchschnittliche LDL-Cholesterinwert konnte um 21 mg/dl und der Gesamtcholesterinwert um 31 mg/dl gesenkt werden.

Im Schnitt konnte innerhalb des gesamten Zeitraums ein LDL-Cholesterin Wert von 98 mg/dl und dein Gesamt-Cholesterinwert von 193 mg/dl erhoben werden. Im Vergleich dazu wurde bei der ACT Studie ein durchschnittlicher Gesamtcholesterinwert von 213,95 mg/dl festgestellt (Beck, et al., 2002), also um beinahe 20 mg/dl mehr. Auch bei der EURASPIRE I und II Studie wurde der Gesamt-Cholesterinspiegel erhoben und ergab, dass 86,2% in der ersten Studie und 58,9% in der zweiten Studie einen Wert von >5 mmol/dl (entspricht in etwa 190 mg/dl) erreichten. Im gesamten Zeitraum hatten

bei dieser Studie 42% der Patienten einen höheren Gesamt-Cholesterinspiegel als 190 mg/dl.

Diese Vergleiche zeigen uns zwar ganz deutlich, dass die Ergebnisse an der Diabetes- und Stoffwechselambulanz wesentlich besser waren als in den vergleichbaren Studien. Aber sind sie auch zufriedenstellend? Immerhin erreichten in den letzten Jahren noch immer 35% nicht den Zielwert von <100 mg/dl, wo die Zielwerte mittlerweile gesenkt wurden.

Wenn man die Lipid-Werte im Verlauf betrachtet, sieht man sehr gut, dass speziell in den letzten beiden Jahren eine Tendenz zur Besserung zeigte. Es konnten auch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wenn man beide Geschlechter getrennt analysiert.

Da an der Ambulanz in den Jahren 2006-2007 bereits versucht die aktuellen LDL-Cholesterin Ziele des Adult Treatment Panel III Update zu erreichen wurden die Patienten im 2. Schritt in 2 Risikogruppen eingeteilt.

Die Patienten mit hohem Risiko haben ein LDL-Cholesterin Ziel von < 100 mg/dl und die Patienten mit sehr hohem Risiko haben einen LDL-Cholesterinwert von < 70 mg/dl.

In dieser Auswertung erreichten 56% der Patienten mit hohem Risiko und nur 30,8% der Patienten mit sehr hohem Risiko ihre Zielwerte.

Diese Ergebnisse zeigt uns, dass speziell bei den Patienten mit sehr hohem Risiko die Therapieoptimierung sehr wichtig wäre, da auch diese von einer Zielwerterreichung am meisten profitieren (PROVE-IT, 2004; HPS, 2003).

Aber wieso erreichen so viele Patienten ihre Zielwerte nicht? Wie sich in der Studie noch gezeigt hat, wurde bei insgesamt nur der Hälfte der Patienten eine Therapieoptimierung vorgenommen. In den meisten Fällen (8 von 31) wurde von einer Dosiserhöhung abgesehen, da noch auf eine weitere Verbesserung unter der laufenden Therapie gewartet wurde. Nebenwirkungen von den Medikamenten traten nur selten auf (insgesamt 4-mal) und auch die Compliance war überraschend gut (4 Fälle durch mangelnde Compliance).

Wenn man nun die letzten beiden Jahre der Studie genauer betrachtet sieht man, dass 33% nur knapp den Zielwert von <70 mg/dl verfehlten (LDL-Cholesterin Wert 70-90).

Das bedeutet, dass wahrscheinlich diese mit einer Dosiserhöhung bzw. mit einer Kombinationstherapie erreichen würden.

Jedoch zeigt sich in diesem Fall das Problem mit den Kostenträgern. So ist es zum Beispiel der Fall, dass eine Kombinationstherapie von Statinen und Ezetrol erst ab einen LDL-Cholesterin Wert von ≥ 113 mg/dl von den Kassen bewilligt wird. So ist für die Patienten die nur knapp ihr Ziel von < 70 mg/dl verfehlt haben, solch eine Kombinationstherapie gar nicht möglich.

Ein weiteres großes Problem stellt auch der Initial sehr hohe LDL-Cholesterin Spiegel dar. So ist es möglich mit dem zurzeit am stärksten wirksamsten Statinen, Rosuvastatin bzw. Atorvastatin, in höchster Dosis, 40mg bzw. 80mg, den LDL-Cholesterinspiegel um max. 55% zu senken (Univ-Prof. Dr. Ludvik, 2005). Das bedeutet, wenn bei einem Patient ein LDL-Cholesterin Zielwert von <70 mg/dl gefordert wird, dürfte er initial einen LDL-Cholesterinspiegel von max. 155 mg/dl haben. Als weiteres Hindernis sind gerade diese beiden Medikamente nur in der Yellow Box enthalten, welche vom Chefarzt genehmigt werden muss.

Laut ACT Studie ist es möglich durch Kombination von Statin und Ezetrol eine weitere LDL-Cholesterin Senkung um 26% zu erreichen.

Somit hätte man im Idealfall mit einer Kombination aus Atorvastatin 80mg + Ezetrol 10mg eine max. LDL-Cholesterin Senkung. Jedoch befinden sich wiederum beide Medikamente in der Yellow Box.

Um nun den Zielwert von <70 mg/dl mit Green box Medikamenten zu erreichen, darf der initiale LDL-Cholesterin Spiegel max. 127 mg/dl betragen. Wenn man nun die Analyse dieser Studie betrachtet, so befinden sich 23% aller Patienten über einen LDL-Cholesterinwert von 127 mg/dl und das unter laufender Therapie!

Bei diesem Beispiel sieht man, wie wichtig es wäre, dass sich die Kassen an den aktuellen Ergebnissen der zahlreichen evidenzbasierten Studien richten und mehr stärker Wirksame Medikamente in die Green Box legen.

Um die Todesfälle in Österreich aufgrund Cardiovasculärer Erkrankungen in Zukunft verringern zu können ist es also besonders wichtig, dass sich in erster Linie das Lipid-Management noch weiter verbessert und es auch den Ärzten von den Kassen leichter gemacht wird, die aktuellsten Cholesterinziele auch erreichen zu können. Des Weiteren muss auch die Bevölkerung weiterhin darauf hingewiesen werden, welche Risikofaktoren es für Cardiovasculäre Erkrankungen gibt und das sie diese auch durch eigenes Handeln verringern können.

Literaturverzeichnis

ASTEROID. 2006. A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin On intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden. *JAMA*. 2006, 295.

ATP 3 Cholesterol Guidelines. [Online]
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>.

Auer, J., et al. 2000. Statine - ein Update. *J KARDIOL*. 2000, 7, pp. 29-36.

Beck, Adolf, et al. 2002. Cholesterin 2. ACCC 2002. *CliniCum*. 2002, Sonderausgabe Oktober 2002.

CARE. 1996. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, pp. 1001-1009.

Drawber, Thomas R., Meadors, Gilcin F. and Moore, Felix E. Jr. 1951. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. *Am J Public Health*. 1951, 41, pp. 279-286.

Eber, B., et al. 2005. Hypercholesterinämie - Haben wir bis dato genug getan? *J KARDIOL*. 2005, 12.

EUROASPIRE I and II Group. 2001. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001, 357, pp. 995-1001.

Fleck, Prof. Dr. Eckart. 2007. Kardiologen schlagen Alarm: Risikofaktoren bei Herzkranken nehmen trotz verbesserter Medikamente dramatisch zu. [Online] 2007. http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-89936.html.

Föger, Bernhard. 2007. Primärprävention der Atherosklerose. *universum Innere Medizin*. 2007, 04.

Grundy, Scott M., et al. 2004. *Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. s.l. : Circulation, 2004. pp. 227-239.

Hallbach, Jürgen. 2006. *Klinische Chemie für den Einstieg*. s.l. : Georg Thieme Verlag, 2006, pp. 183-199.

Heinz Lüllmann, Heinz Lutz, Klaus Mohr, Martin Wehling. 2006. *Pharmakologie und Toxikologie*. s.l. : Georg Thieme Verlag, 2006.

HPS. 2003. Heart Protection Study. *Lancet*. 2003, 360, pp. 7-22.

IDEAL. 2005. Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid Lowering. *JAMA*. 2005, Vol. 295, No 19.

Kannel, William B., et al. 1967. Relation of Body Weight to Development of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Circulation*. 1967, 35, pp. 734-744.

Klaus Dörner, H.-J. Battista. *Klinische Chemie und Hämatologie*. s.l. : Georg Thieme Verlag, pp. 153-167.

Laimer, H. 2004. Ein Jahr nach stationärer Rehabilitation - was blieb? *J KARDIOL*. 2004, 11, pp. 437-440.

LDL-Cholesterin – Zielwerte und Therapieschema in der Sekundärprävention. **Toplak, Hermann, et al. 2008.** 20, 9 29, 2008, Österreichische Apotheker Zeitung.

LIPID. 1998. Long-term intervention within Pravastatin Ischemic Disease. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, pp. 1349-1357.

Mag. Standhartinger, Sandra. 2007. Universimed. [Online] 12 18, 2007.
www.universimed.com/stage/networkcenter.php.

März, W. 2007. Modernes Lipidmanagement - ein kritisches Update zur Sekundärprävention. *J KARDIOL*. 2007, 14.

Mazhar, R. 2005. Effektive LDL Senkung statt "Cholesterin Kosmetik". *J KARDIOL*. 2005, 12.

National Cholesterol Education Program. 1993. *Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II)*. s.l. : NIH Publication, 1993. 93-3095.

National Cholesterol Education Program. 2001. *Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. s.l. : NIH Publication, 2001.

National Lung and Blood Institute Boston University. 2009. Framingham Heart Study. *Framingham Heart Study*. [Online] Juni 25, 2009.
<http://www.framinghamheartstudy.org/risk/coronary.html>.

POSCH. 1998. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemia. *Arch Intern Med*. 1998, 158, pp. 1253-1261.

PROVE-IT. 2004. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins following acute coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, pp. 1495-1504.

REVERSAL. 2004. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering. *JAMA*. 2004, 291, pp. 1071-1080.

Riesen, W.F. 2001. Primärprävention der KHK mit Statinen - Wirksamkeit, Kosteneffektivität und Sicherheit. *CardioVasc*. 2001, 1.

Schwandt, Peter and Parhofer, Klaus. 2006. *Atherosklerose-Struktur und Pathogenese*. s.l. : Schattauer Verlag, 2006. pp. 412-430.

Schwandt, Peter and Parhofer, Klaus. 2006. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. s.l. : Schattauer Verlag, 2006.

Stary HC., Chandler AB., Dinsmore RE. et al. 1992. A definition of advanced lesions and a histological classification of atherosclerosis. *American Heart Association. Circulation*. 1992, pp. 1355-1374.

- Stary, HC. 1994.** Changes in components and structure of arteriosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol.* 1994, pp. 17-32.
- 2007.** Statistik Austria. [Online] 2007.
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html.
- TNT. 2005.** Treating New Targets. *NEJM.* 2005, 352.
- Topak, H, De Campo, A and Renner, W. 2000.** BMI und Lipidsenkung - besteht ein Zusammenhang? *Journal für Kardiologie.* 2000, 7, pp. 360-362.
- Toplak, H. 2005.** Das Metabolische Syndrom - Beginn des "Tödlichen Quartetts"? *Journal für Kardiologie.* 2005, 12.
- Toplak, H, De Campo, A and Schallmoser, K. 2000.** Stand der Lipidsenkenden Therapie - aktuelle Studien und ihre möglichen Auswirkungen. *Journal für Kardiologie.* 2000, 7, pp. 124-128.
- Toplak, H. 2005.** Wie können wir LDL tiefer senken? *Journal für Kardiologie.* 2005, 12.
- Toplak, Hermann. 2007.** Bauchumfang und Übergewicht: Eine Blickdiagnose für metabolisches Risiko und Hypertonie. *Journal für Hypertonie.* 2007, Sonderheft 1, pp. 16-18.
- Toplak, Hermann. 2007.** Zielwerte in der Lipidtherapie bei koronarer Herzkrankheit. *Journal für vaskuläre Medizin.* 2007, 1.
- Trandl, O., et al. 2007.** *Österreichischer Cholesterin Konsensus.* Wien, November 15, 2007.
- Triandl, O. 2005.** Was verursacht die KHK? LDL- oder HDL Cholesterin. *J KARDIOL.* 2005, 12.
- Univ-Prof. Dr. Ludvik, Bernhard. 2005.** Hyperlipidämie-Die Behandlung von Hyperlipidämien ist entscheidend für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, sowohl in der Sekundär- als auch in der Primärprävention. *Ärztetmagazin.* 2005, 19, pp. 12-16.
- Virchow, R. 1856.** Aus dem pathologisch-anatomischen Curse des Prof. Virchow. VII-Der atheromatöse Prozess der Arterien. *Wien Med Wochenschriften.* 1856, 6.
- Wilson, Peter W.F., et al. 1998.** Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation.* 97, 1998, pp. 1837-1847.
- Wood, D., et al. 1998.** Prevention of Coronary heart disease on clinical practice. *European Heart Journal.* Oktober 1998, Vol. 19, pp. 1434-1503.
- Zehetmayer, S and Walter, E. 2007.** Rosuvastatin - Kosteneffektive Therapie bei Hypercholesterinämie. *Journal für Kardiologie.* 2007, 14, pp. 285-289.



Marlies Neuhold

Hainburgerstraße 41/12/2
1030 Wien

Telefon: 0664/2066977
E-Mail: marlies.neuhold@utanet.at

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 12.12.1984
Familienstand: ledig
Religion: röm. katholisch

Ausbildung

BORG Feldbach (Juli 2003)

- ▶ Schwerpunkt Informatik

Medizinische Universität Graz (Juli 2009)

- ▶ Humanmedizin

Wissenschaftliche Arbeiten

Diplomarbeit: „Evaluation der Erreichung von Lipidzielwerten bei KHK-Patienten an einer Stoffwechselambulanz“

Praktische Erfahrungen (Famulaturen)

LKH Bad Radkersburg (Orthopädische Chirurgie)

LKH Bad Radkersburg (Innere Medizin)

UKH Graz

LKH Graz (Kinderklinik – Ambulanzbereich sowie Pulmologie)

Praktische Erfahrungen (Praktisches Jahr)

LKH Graz (Neurologie – Stroke Unit)

Elisabethinen Linz (Dermatologie)

Elisabethinen Linz (Allgemein Chirurgie)

Dr. Gold-Sklarski (Allgemeinmedizin – Wien)

Besondere Kenntnisse

- ▶ Sehr gute EDV Kenntnisse (Microsoft Office, Datenbanken (SPSS, Access))

Sprachkenntnisse

- ▶ Gute Englischkenntnisse
- ▶ Latein

