

Gefäßmedizin

Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Neue kardiovaskuläre Risikofaktoren - Ist die Suche danach sinnvoll?

Klein-Weigel P, Kronenberg F

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2007;

4 (4), 10-13

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Neue kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ist die Suche danach sinnvoll?

P. Klein-Weigel¹, F. Kronenberg²

Kurzfassung: Bis heute wurden hunderte möglicher „neuer“ Risikofaktoren mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Nur wenige sind ausreichend untersucht, um ihren Stellenwert für die Risikoprädiktion, verglichen mit der Risikoeinschätzung auf Grundlage konventioneller Risikofaktoren, bestimmen zu können.

In der vorliegenden Arbeit werden neue kardiovaskuläre Risikofaktoren beschrieben und ihr Beitrag zur Risikoprädiktion beleuchtet. Sie scheinen vor allem in Subgruppen und im intermediären Risikobereich dazu beizutragen, therapeutische Interventionen ökonomischer zu steuern. Das gleiche gilt für die Einbeziehung von Gefäßwandschäden als „integrative Biomarker“. Die bisher publizierten genetisch-epidemiologischen Studien unterstreichen die Richtigkeit des Konzeptes

eines genomweiten Forschungsansatzes zur Identifikation neuer Risikofaktoren der Arteriosklerose. Entscheidend bei diesem Ansatz ist der hypothesenfreie Zugang, der zur Identifizierung bisher unbeachteter Gene führt. Die Ergebnisse werden bislang noch unbekannte Krankheitsmechanismen aufdecken, zum weiteren Verständnis der Ätiopathogenese der Arteriosklerose beitragen, neue „drug targets“ identifizieren und so unser zukünftiges Handeln auf der Versorgungsebene mitbestimmen.

Abstract: New Cardiovascular Risk Factors. Is the Search Reasonable? Until today, hundreds of new risk factors have been associated with cardiovascular diseases. Only few of these were consecutively evaluated well enough to determine their definite role

in risk prediction compared with classical risk factors. We describe new cardiovascular risk factors and elucidate their contribution to cardiovascular risk prediction. New cardiovascular risk factors seem to be helpful in guiding therapeutic intervention in certain subgroups of patients and in intermediate risk groups. Same is true for the determination of vessel wall properties as „integrative biomarkers“.

New published genetic data underline the correctness of a genome-wide search for new cardiovascular risk factors. In this setting, a hypothesis-free approach plays a pivotal role in the identification of new genes. The results of these studies will lead to a new understanding of the etiopathogenesis of atherosclerosis, will identify new drug targets, and will thus determine our daily practise. **Z GefäßMed 2007; 4 (4): 10–3**

■ Einleitung

Arteriosklerotische Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit) stellen aufgrund ihrer hohen Prävalenz in allen Industrienationen eine enorme Belastung für das öffentliche Gesundheitswesen dar [1]. Trotz des hohen Ressourcenverbrauches zählen kardiovaskuläre Ereignisse wie plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt und Schlaganfall nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen dieser Länder [2].

In den vergangenen Jahrzehnten wurden große Fortschritte im Verständnis der Ätiopathogenese der Arteriosklerose, der Krankheitsevolution und der Identifikation von Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko gemacht. So lassen die grundlegenden Arbeiten von Starry et al. zur Plaqueevolution die Schlüsse zu, daß die Arteriosklerose bereits sehr früh im Kindesalter beginnt, mit zunehmendem Alter ein nahezu linearer Anstieg der Plaquemasse auftritt und spätestens im 4. Lebensjahrzehnt nahezu 100 % der Bevölkerung arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen mit unterschiedlichen Plaqueentwicklungsstadien aufweisen [3]. Während die frühen, reversiblen Plaquestadien nach einer Schulterbildung in der Pubertät kontinuierlich abnehmen, steigen die irreversiblen Plaquestadien präpubertär steil an. Der Schnittpunkt bei der Kurven fällt hierdurch noch vor das 30. Lebensjahr [3].

Grundlegend für das Verständnis der Arteriosklerose war ferner die Identifikation von Patientencharakteristika und Erkrankungen in großen bevölkerungsbasierten Studien, die eng mit dem Auftreten arteriosklerotischer Erkrankungen und de-

ren Komplikationen assoziiert sind und für die eine enge Beziehung zum Krankheitsgeschehen angenommen werden kann.

Diese „klassischen“ Risikofaktoren umfassen die therapeutisch nicht zu beeinflussenden Merkmale Alter, Geschlecht und familiäre Belastung sowie die therapeutisch beeinflussbaren Erkrankungen Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und das Zigarettenrauchen. Sie werden ergänzt durch eine Reihe zusätzlich prädisponierender Faktoren wie Adipositas, Bewegungsarmut sowie psychosoziale und sozioökonomische Faktoren [4, 5].

■ Wozu neue kardiovaskuläre Risikofaktoren?

Bereits aus den (niedrigen) Prävalenzen der risikoerhöhenden Erkrankungen und Eigenschaften im Kindesalter läßt sich schließen, daß das regelhaft frühe Auftreten der Arteriosklerose nicht allein durch das Einwirken „klassischer“ Risikofaktoren erklärt werden kann.

Auch die gängigen Risikoscores zur Abschätzung des kardiovaskulären Zehnjahresrisikos im Rahmen der Primärprävention, die auf dem Patientenalter, dem Geschlecht sowie verschiedenen Kombinationen „klassischer“ Risikofaktoren beruhen (Framingham-Score, PROCAM-Score, ESC-Score u. a.), vermögen das individuelle Risiko nur ungenau zu erfassen. Zwei Individuen mit einem identischen Risikoscore können also durchaus einen sehr unterschiedlichen klinischen Verlauf nehmen. Die Eingruppierung in eine Niedrigrisikogruppe bietet keinesfalls Gewähr dafür, daß keine kardiovaskulären Ereignisse auftreten [6]. Nach Daten des nordamerikanischen „National Health and Nutrition Survey“ ereignen sich sogar rund 2/3 aller kardiovaskulären Ereignisse in der Niedrigrisikogruppe des Framingham-Scores mit einem prädiktiven 10-Jahresrisiko unter 10 % – einem Wert, der nach den einschlägigen Guidelines noch keine Indikation für medikamentöse Therapien darstellt [7].

Aus der ¹Klinik für Angiologie, DRK-Kliniken Berlin, und der ²Division für Genetische Epidemiologie, Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Peter Klein-Weigel, Klinik für Innere Medizin – Schwerpunkt Angiologie, DRK-Kliniken Berlin Mitte, D-13559 Berlin, Drontheimer Straße 38–40; E-Mail: p.klein-weigel@drk-kliniken-berlin.de

■ Welche Faktoren erklären das frühe Auftreten der Arteriosklerose beim Kind?

Obwohl das Wissen um den frühen Beginn der Arteriosklerose in der Kindheit nicht neu ist, hat es die Forschung bisher weitestgehend versäumt, sich dieses spezifischen Aspekts in gebührendem Maße anzunehmen. In ihrer grundlegenden Arbeit über „Das Vorkommen der Arteriosklerose bei Jugendlichen und seine Bedeutung für die Ätiologie des Leidens“ wies M. Schmidtman bereits 1925 darauf hin, daß im Kindes- und Jugendalter eine klare Beziehung zwischen dem Ausprägungsgrad arteriosklerotischer Gefäßläsionen und dem Vorhandensein und der Schwere chronischer Infektionskrankheiten besteht [8]. Die Bedeutung des inflammatorischen Status für die frühe Manifestation konnte zwischenzeitlich in zahlreichen Untersuchungen über die Beziehung zwischen Markern der chronischen Inflammation (z. B. hs-CRP, IL-6) und verschiedenen Surrogatparametern wie der flußabhängigen Vasodilatation und der Intima-Media-Dicke bestätigt werden [9, 10]. Die genauen pathophysiologischen Abläufe der frühen Arterioskleroseentstehung beim Kind sind aber noch weitgehend ungeklärt.

■ Läßt sich die Risikovorhersage verbessern?

Theoretisch sind 3 Strategien geeignet, die Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Ereignisse zu verbessern:

1. Einbeziehung anderer konventioneller Parameter oder Parameterkombinationen in die Algorithmen der Risikoprädiktoren.
2. Einbeziehung neuer kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Ausarbeitung neuer Algorithmen mit neuen Risikofaktoren.
3. Ergänzung oder Ersatz konventioneller Risikoprädiktionsalgorithmen durch eine Risikoprädiktion auf Grundlage des „Endorgan-/Gefäßwandschadens“.

ad 1) Einbeziehung neuer „klassischer“ Parameter in die Risikoberechnung

Nach der Veröffentlichung der INTERHEART-Studie wurde darauf verwiesen, daß der Beitrag der „klassischen“ Risikofaktoren am kardiovaskulären Gesamtrisiko in der Vergangenheit möglicherweise unterschätzt wurde [11]. Tatsächlich ließen sich in dieser Studie global ca. 90 % der beobachteten Myokardinfarkte durch die „klassischen“ Risikofaktoren und 2 abnorme Lipoproteinspiegel, die im wesentlichen die Cholesterin/LDL-Ratio widerspiegeln, erklären, während die kardiovaskuläre Risikoprädiktion nach dem Framingham-Score zwischen 70 und 80 % schwankt [11, 12].

Im Rahmen der PROCAM-Studie konnte überzeugend dargelegt werden, daß auch erhöhte Triglyzeride in Verbindung mit einem erniedrigten HDL-Cholesterin proatherogen wirken und prognosebestimmend sind [13, 14]. Der Triglyzerid/HDL-Quotient verweist indirekt auf den Einfluß weiterer metabolischer Parameter, die sich unter dem Begriff des metabolischen Syndroms subsumieren lassen. Dessen Bedeutung für die kardiovaskuläre Prognose wurde in den vergangenen Jahren in verschiedenen Untersuchungen und Kollektiven herausgearbeitet und sollte bei der individuellen Risikoabschätzung mit berücksichtigt werden [15–18].

ad 2) Erlaubt die Einbeziehung neuer Risikofaktoren eine Verbesserung der kardiovaskulären Risikoprädiktion?

Hs-CRP

Hs-CRP konnte in zahlreichen Untersuchungen als Risikomarker identifiziert werden. In asymptomatischen Kollektiven liegen die multivarianten Odds Ratios zwischen 1,3 und 1,7 – also in Bereichen, für die eine substantielle Verbesserung der Risikovorhersage verglichen mit den Parametern der gängigen Risikoscores nicht zu erwarten ist [19, 20]. Insbesondere in den großen populationsbasierten Studien, wie der Framingham- und der Rotterdam-Studie ließ sich die Risikoprädiktion unter Einbeziehung des hs-CRP nicht weiter verbessern [21, 22]. Für symptomatische Patienten oder Patienten mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren liegen widersprüchliche Ergebnisse über eine klinisch relevante Verbesserung der Risikovorhersage durch hs-CRP vor. Vorteile konnten bisher nur für die Risikoprädiktion bei Frauen und im intermediären Risikobereich gezeigt werden [23, 24]. Andererseits existieren Daten, die die abdominelle Adipositas als kritisches Korrelat eines erhöhten hs-CRP-Spiegels und somit vornehmlich als abhängigen Parameter des metabolischen Syndroms ausweisen [24].

Homocystein

Erhöhte Homocysteinspiegel wurden in zahlreichen Untersuchungen als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert und es existieren valide Daten über die pathophysiologischen Prozesse, die dieser Beziehung zugrunde liegen [25]. Da sich aber in den bisher veröffentlichten Studien kein positiver Effekt einer Folat-Supplementation auf die kardiovaskulären Ereignisraten zeigen ließ, ist hinsichtlich der praktischen Bedeutung dieses Markers Ernüchterung eingetreten [26]. Eine Einbeziehung des Homocysteins in die Risikoprädiktion wird daher von allen führenden Fachgesellschaften abgelehnt.

Lipoprotein a

Lipoprotein a, Lp(a), ist ein quantitatives genetisches Merkmal und ein Risikofaktor für KHK. Es besteht aus einem LDL-Partikel, an welches über eine Disulfidbrücke das Apolipoprotein a (Apo[a]) gebunden ist. Dieses ist charakterisiert durch einen extremen Größenpolymorphismus mit mehr als 40 Isoformen. Der Unterschied zwischen den Isoformen basiert auf einer unterschiedlichen Anzahl von Kringle-IV-2-Wiederholungen, welche homolog zum Kringle-IV des Plasminogens sind. Die Zahl der Kringle-IV-2-Wiederholungen reicht von 2 bis > 40 und korreliert invers mit den Lp(a)-Plasmakonzentrationen. Die Signifikanz von hohen Lp(a)-Konzentrationen als genetischer Risikofaktor für KHK wurde in zahlreichen retrospektiven und einer Reihe prospektiver Fall-Kontroll-Studien gezeigt. Weitere Studien zeigten, daß Apo(a)-Allele mit bis zu 22 Kringle-IV-2-Wiederholungen, sogenannte niedermolekulare Isoformen, welche für gewöhnlich mit hohen Lp(a)-Konzentrationen einhergehen, gehäuft bei Patienten mit KHK im Vergleich zu Kontrollen zu finden sind [27]. Bei Hämodialysepatienten, welche ein extremes Risiko für KHK haben, stellte sich der Kringle-IV-2-Polymorphismus aufgrund der erkrankungsspezifischen Veränderungen der Lp(a)-Konzentrationen als einer der aussagekräftigsten Risikofaktoren für

KHK heraus [28]. Auch scheinen hohe Lp(a)-Konzentrationen und eine geringe Anzahl von Kringle-IV-2-Wiederholungen insbesondere bei gleichzeitig hohem LDL-Cholesterin das Atheroskleroserisiko zu erhöhen [29]. Insgesamt kann man sagen, daß die Messung von Lp(a) und die eventuelle Bestimmung der Apo(a)-Isoformen bei Patienten mit verschiedenen Dyslipidämien, erhöhtem familiärem Risiko und bei Hochrisikopatienten, wie Patienten mit fortgeschrittenen Nierenerkrankungen, zusätzliche Informationen bringen dürfte.

Serumbilirubin

Es existiert eine klare inverse Beziehung zwischen der Höhe des Bilirubinspiegels im Serum und dem kardiovaskulären Risiko [30]. Diese Beziehung vermittelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit über die Unterdrückung der Lipidperoxidation durch Bilirubin und Biliverdin [31]. Deutlich beeinflusst wird die Höhe des Bilirubins im Blut durch die hepatische Uridindiphosphatglukuronyltransferase (UGT). In der Promotorregion des Kandidatengens der UGT konnte ein Polymorphismus identifiziert werden, der eng mit der Höhe des Serumbilirubins korreliert ist (UGT1A1*28) [32]. Bevölkerungs-basierte Studien ergaben allerdings widersprüchliche Ergebnisse. Während im Framingham-Offspring-Kollektiv ein erniedrigtes kardiovaskuläres Risiko für homozygote UGT1A1*28-Allelträger gefunden wurde, ergab sich in der Rotterdam-Studie keine Beziehung zwischen dem UGT1A1*28-Allel und dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung [33, 34]. Neben zahlreichen anderen Unterschieden zwischen diesen beiden Studien war das Alter der Studienteilnehmer bei Studieneintritt der beiden Kohorten sehr unterschiedlich: Während Teilnehmer der Framingham-Offspring-Studie durchschnittlich 36 Jahre alt waren, waren diese in der Rotterdam-Studie fast 70 Jahre alt. Dies könnte einen deutlichen Survivalbias nach sich gezogen haben. Eine eigene Untersuchung bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankung fand zwar hochsignifikante unterschiedliche Serumbilirubinkonzentrationen zwischen PAVK-Patienten und geschlechts- und altersgleichen Kontrollen, eine Beziehung zum UGT1A-Polymorphismus konnte aber ebenfalls nicht gezeigt werden [35].

Andere Biomarker

Die Einbeziehung multipler Biomarker zur Prädiktion primärer kardiovaskulärer Ereignisse wurde im Rahmen der Framingham-Heart-Study und der HOPE-Studie untersucht [36, 37]. Obwohl einzelne Marker (natriuretisches Peptid Typ B und Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin in der Framingham-Studie sowie Nt-proBNP in der HOPE-Studie) zusätzliche nützliche Informationen lieferten, waren die Verbesserungen in der Risikoprädiktion verglichen mit konventionellen Risikomodellen zu bescheiden, um hieraus klinische Konsequenzen abzuleiten [37].

Genomweite Assoziationsstudien zur Identifizierung neuer Risikofaktoren

Im Falle einer positiven Familienanamnese für eine prämatüre Koronarsklerose wurde nach Adjustierung auf andere Risikofaktoren eine Verdopplung des kardiovaskulären Risikos gefunden [38]. Die Ursache für dieses Exzeßrisiko war bisher weitgehend unbekannt und weist darauf hin, daß es noch un-

bekannte genetische Faktoren geben muß, die dieses Exzeßrisiko beeinflussen.

Microarray-Methoden erlauben mittlerweile in einem einzigen Durchgang die Untersuchung hunderttausender sogenannter SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) bei Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Mit Hilfe geeigneter statistischer Modelle können aus diesen Informationen Assoziationen mit der zu untersuchenden Krankheit errechnet und neue Genloci identifiziert werden, die Gene enthalten, die mit dem Auftreten oder der Schwere der zu untersuchenden Erkrankung korrelieren [39].

Ein vielbeachtetes Beispiel für eine solche Untersuchung wurde kürzlich im *New England Journal of Medicine* als genomweite Assoziationsstudie zur koronaren Herzerkrankung publiziert [40]. In einem ersten Schritt identifizierten die Autoren in der Wellcome Trust Case Control Consortium-Studie (WTCCC) chromosomale Loci, die sie dann in einer zweiten unabhängigen Studie, der German MI Family Study, zu replizieren suchten. Dadurch gelang es, 3 bisher völlig unbekannte Genregionen und deren Assoziation mit Herzinfarkt zu identifizieren. Für den am stärksten assoziierten Genlokus 9p21.3, der für die beiden zyklinabhängigen Kinaseinhibitoren CDKN2A und CDKN2B kodiert, die bisher nicht mit der koronaren Herzerkrankung in Verbindung gebracht wurden, liegen bereits 2 weitere unabhängige Berichte zur Bestätigung vor [41, 42]. Interessant ist auch die Tatsache, daß die Genfrequenz hoch ist (0,25–0,55), wodurch dieser Polymorphismus entscheidend zur allgemeinen Krankheitsbelastung in der Bevölkerung beitragen könnte.

ad 3) Risikoprädiktion auf Grundlage des „Endorganschadens“

Die sonographisch einfach bestimmbare Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis gilt als Marker der frühen Arteriosklerose. In einer Reihe von Longitudinalstudien wurde darüber hinaus der Zusammenhang zwischen IMD und zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen herausgearbeitet. Eine jüngst publizierte Metaanalyse ergab alters- und geschlechtsadjustierte relative Risiken für das Auftreten eines Myokardinfarktes von 1,15 pro 0,10 mm IMD-Differenz sowie von 1,18 pro 0,10 mm IMD-Differenz für das Auftreten eines Schlaganfalls [43].

Eine ähnliche Beziehung wurde auch zwischen dem Coronary Calcium-Score im Elektronenstrahl-CT und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gefunden [44]. So korreliert ein CCS ≤ 10 mit einem 10-Jahresrisiko äquivalent zur Niedrigrisikogruppe des Framingham-Scores, ein CCS von 11–100 mit einer intermediären Risikosituation und ein CCS > 100 mit der Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe [45].

Beide Bioparameter verbessern und modifizieren die Risikostratifikation, da sie unabhängig von der individuellen Risikofaktorkonstellation Aussagen über das kardiovaskuläre Risiko zulassen. Praxisrelevant ist dies vor allem im intermediären Risikobereich der gängigen Scores, in dem eine verbreiterte IMD oder ein erhöhter CCS unmittelbar zu Therapieentscheidungen führen sollte, da die betreffenden Patienten dann der Hochrisikogruppe zuzuordnen sind.

Schlussfolgerungen

Bis heute wurden hunderte möglicher „neuer“ Risikofaktoren mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Nur wenige hiervon sind ausreichend untersucht, um ihren Stellenwert für die Risikoprädiktion, verglichen mit der Risikoeinschätzung auf Grundlage konventioneller Risikofaktoren, bestimmen zu können.

Vor dem Hintergrund der INTERHEART-Studienergebnisse erscheint es unwahrscheinlich, daß ein einziger „neuer“ kardiovaskulärer Risikofaktor eine weitere klinisch relevante Verbesserung der Prädiktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bringen wird.

Einzelne „neue“ kardiovaskuläre Risikofaktoren können aber in Subgruppen oder im intermediären Risikobereich dazu beitragen, therapeutische Interventionen ökonomischer zu steuern. Das gleiche gilt für die Einbeziehung von Gefäßwand-schäden als „integrative Biomarker“.

Die bisher publizierten genetisch-epidemiologischen Studien unterstreichen die Richtigkeit des Konzeptes eines genomweiten Forschungsansatzes zur Identifikation neuer Risikofaktoren der Arteriosklerose. Entscheidend bei diesem Ansatz ist der hypothesenfreie Zugang, der zur Identifizierung bisher unbeachteter Gene führt. Die Ergebnisse werden bisher noch unbekannte Krankheitsmechanismen aufdecken und in entscheidendem Maße zum Verständnis der Ätiopathogenese der Arteriosklerose beitragen und neue „drug targets“ identifizieren, die neue Medikamente hervorbringen werden. Sie werden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch unser zukünftiges Handeln auf der Versorgungsebene mitbestimmen.

Literatur:

1. Tendera M. How much does Europe invest in the treatment of cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2006; 27: 1610–9.
2. http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/cardiovascular_de.print.htm
3. Starry HC. Atlas of Atherosclerosis Progression and Regression. The Parthenon Publishing Group Inc., New York-London 2003; 19–31.
4. Darius H. Atherothrombose – Risikoprädiktion und -stratifizierung, Biomarker, nicht-invasive Diagnostik, multiple Ereignisse und Therapie. *gefaessmedizin.net* 2007; 1: 4–20.
5. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy DL, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
6. Gray D. Reducing cardiovascular risk: too little, too late, too short-term. *Vasc Health Risk Man* 2005; 1: 3–5.
7. Klingman D, Williams SA, Benner JS, Smith TW, Ahn J, O'Donnell JC. Gauging the treatment gap in dyslipidemia: findings from the 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J* 2005; 150: 595–601.
8. Schmidtman M. Das Vorkommen der Arteriosklerose bei Jugendlichen und seine Bedeutung für die Ätiologie des Leidens. *Virchows Archiv* 1925; 255: 206–23.
9. Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimäki T, Simeell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1323–8.
10. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, Jilma B, Röggl G, Wolzt M, Widhalm K, Wagner OF. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Ann Intern Med* 2006; 145: 35–42.
12. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A2–A11.
13. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl M): M8–M14.
14. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 882–90.
15. Wirth A. Der Begriff „metabolisches Syndrom“: Verwirrung oder Fortschritt. *Cardiovasc* 2006; 6: 26–9.
16. Tschöpe D. Kardiovaskuläre Folgen des metabolischen Syndroms. *Cardiovasc* 2006; 6: 35–8.

17. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman Jr, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005; 13: 322–7.
18. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399–404.
19. Blankenberg S, Yusuf S. The inflammatory hypothesis. Any progress in risk stratification and therapeutic targets? *Circulation* 2006; 114: 1557–60.
20. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1323–8.
21. van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2473–8.
22. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *JAMA* 2007; 297: 611–9.
23. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2139–41.
24. Ben-Yehuda O. High-sensitivity C-reactive protein in every chart? The use of biomarkers in individual patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 914–23.
25. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 914–23.
26. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296: 2720–6.
27. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H, Hoppechler F, Boerwinkle E, Utermann G. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease: a study in six populations. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1214–26.
28. Kronenberg F, Neyer U, Lhotka K, Trenkwalder E, Auring M, Pribasniq A, Meisl T, König P, Dieplinger H. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1027–36.
29. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Utermann G, Willeit J. Role of lipoprotein(a) and apo(a) phenotype in atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Circulation* 1999; 100: 1154–60.
30. Novotný L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med* 2003; 228: 568–71.
31. Toshitsuke M. Heme oxygenase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1786–95.
32. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP, Chowdhury NR. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171–5.
33. Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, Cupples LA, Lingenhel A, Hunt SC, Yang S, Kronenberg F. Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 114: 1476–81.
34. Bosma PJ, van der Meer IM, Bakker CT, Hofman A, Paul-Abrahamse M, Witteman JC. UGT1A1*28 allele and coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Clin Chem* 2003; 49: 1180–1.
35. Rantner B, Stadler M, Klein-Weigel P, Fraedrich G, Kronenberg F. Assoziation zwischen dem UGT1A1*28 Polymorphismus und Bilirubin-Konzentrationen in Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Erste Ergebnisse der CAVASIC-Studie. *VASA* 2007; 36 (Suppl 70): 53.
36. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631–9.
37. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tiet L, Cambien F, Gerstein H, Münzel T, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Comparative impact of multiple biomarkers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006; 114: 201–8.
38. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–78.
39. Kronenberg F. Genome-wide association studies in aging-related processes such as diabetes mellitus, atherosclerosis and cancer. *Experimental Gerontology*, (in press).
40. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 443–53.
41. McPherson R, Pertsemilidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, Hinds DA, Pennacchio LA, Tybjaerg-Hansen A, Folsom AR, Boerwinkle E, Hobbs HH, Cohen JC. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007; 316: 1488–91.
42. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdóttir S, Blondal T, Jonasdóttir A, Jonasdóttir A, Sigurdsson A, Baker A, Palsson A, Masson G, Gudbjartsson DF, Magnusson KP, Andersen K, Levey AI, Backman VM, Matthiassdóttir S, Jonsdóttir T, Palsson S, Einarssdóttir H, Gunnarsdóttir S, Gylfason A, Vaccarino V, Hooper WC, Reilly MP, Granger CB, Austin H, Rader DJ, Shah SH, Quyyumi AA, Gulcher JR, Thorgerisson G, Thorsteinsdóttir U, Kong A, Stefansson K. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316: 1491–3.
43. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459–67.
44. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228: 826–33.
45. Hecht HS, Budoff MJ, Berman DS, Ehrlich J, Rumberger JA. Coronary artery calcium scanning: clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment. *Am Heart J* 2006; 151: 1139–46.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung