

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

Cholesterin 2. ACCC 2002

Konsensus-Statement

K. Bauer, W. Benzer, G. Biesenbach, B. Binder, F. Böhmer, H. Brainin, G. Brandstetter, D. Brandt, O. Burghuber, K. Derfler, W. Enenkel, A. Ferlitsch, G. Fülöp, G. Gaul, P. Grafinger, B. Greiner-Pesau, P. Haber, P. Harmuth, J. Hofer, J. Kaliman, L. Kleemann, G. Kronik, P. Kühn, M. Kunze, H. Laimer, N. Langmayr, K. Leisch, Ch. Leithner, G. Mayer, E. Minar, J. Mlczoch, H. Niessner, J. Pidlich, H. Pilz, Ch. Pirich, P. Polterauer, R. Prager, F. Renner, H.-P. Rhomberg, P. Schmid, H. Schmidinger, K. Schneider, B. Schwarz, H. Seyfried, J. Slany, K. Steinbach, F. Stockenhuber, H.-K. Stummvoll, H. Teubl, O. Traindl, F. Unger, H. Weber, K. Weiss, K. Widhalm, H. Wimmer, R. Wolfram, E. Wolner, J. Zazgornik, K. Zeiler, G. Zenker, LipidForum austriacum, Österreichische Arbeitsgemeinschaft für morphologische und funktionelle Atheroskleroseforschung

Editorial Board: Adolf Beck, Harald Kritz, Mathias Müller,
Karl Silberbauer, Helmut Sinzinger

Honorary chairman: Valentin Fuster

Vorwort



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Adolf Beck



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Mathias Müller



Valentin Fuster, M.D.,
Professor of Medicine



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Karl Silberbauer



Prim. Univ.-Doz. Dr.
Harald Kritz



Univ.-Prof. Dr.
Helmut Sinzinger

In Anbetracht der noch immer weitab führenden Todesursache atherosklerosebedingter Gefäßerkrankungen in Österreich ist die Erarbeitung und Durchsetzung einheitlicher Richtlinien zur Diagnose und Therapie der Fettstoffwechselstörungen, des wesentlichsten Risikofaktors, eine zentrale gesundheitspolitische Aufgabe. Der österreichische Cholesterinkonsens in seiner letzten Fassung von 1995 (1. ACCC '95) hat Zielwerte erstmals definiert, die noch heute unverändert Gültigkeit haben und später von anderen Richtlinien (NCEP) in ihren Inhalten ebenfalls übernommen wurden. Ein wesentliches Kriterium, die Stabilität der Inhalte, ist in Österreich als einzigem Land, im Gegensatz zu vielen anderen, erhalten geblieben. Das sollte die Akzeptanz und praktische Umsetzung erleichtern. Der vom ACCC '95 als Risikoparameter erstmals eingeführte Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient wurde mittlerweile in der Literatur bestätigt und als Parameter mit der höchsten prädiktiven Aussagekraft hinsichtlich der Herz-Gefäß-Ereignisse bestätigt. Ergänzungen und Aktualisierungen bei an sich unveränderter Grundinformation machten es nötig, das bestehende Papier zu überarbeiten, ohne die relevanten Basisinhalte zu verändern. 66 namhafte österreichische Experten haben an dem nun vorliegenden Konsensus-Statement mitgearbeitet, das sich vor allem an alle Allgemeinmediziner und niedergelassene Fachärzte wendet. Eine gemeinsame Anstrengung ist nötig, um die noch immer große Differenz zwischen der Zielerreichung und deren praktischer Umsetzung zu verkleinern, um so die Morbidität und Mortalität an Herz-Gefäß-Erkrankungen in Österreich rascher und effizienter zu senken.

In diesem Sinne zeichnen

Impressum:

Verleger: Manstein Medizin MediengmbH
DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktions-**
adresse: Wiedner Hauptstraße 61, 1040 Wien,
Tel.: 01/503 71 66-0, Fax: DW 252, E-Mail: me-
dizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:**
Hans-Jürgen Manstein **Geschäftsführung:**
Thomas Zembacher DW 210 **Für den Inhalt**
verantwortlich: Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf
Beck, Prim. Univ.-Doz. Dr. Harald Kritz, Prim.
Univ.-Prof. Dr. Mathias Müller, Prim. Univ.-
Prof. Dr. Karl Silberbauer, Univ.-Prof. Dr. Hel-
mut Sinzinger **Titelbild:** Lennart Nilsson/
Boehringer Ingelheim **Lektorat:** Karl Heinz
Javorsky **Art Direktion:** Karl J. Kuba **Layout**
und DTP: Judit Mihályi **Litho:** smartart
Druck: Druckerei Bauer, 1100 Wien **Auflage:**
33.000 Nachdruck, auch auszugsweise, nur
mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmi-
gung von Manstein Medizin MediengmbH.

Mit freundlicher Unterstützung von:
AESCA/MSD, AstraZeneca, Bristol-
Myers Squibb, Novartis und Pfizer

Univ.-Prof. Dr. Helmut Sinzinger

Für das Editorial Board

Mag. Andrea Budin, Manstein Akademie

Karl E. Buresch, Manstein Akademie

I. Allgemeine Überlegungen

1.1. Einleitung

Der Zusammenhang zwischen Fettstoffwechselstörungen und der klinischen Manifestation der Atherosklerose gilt heute als gesichert. Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen haben dokumentiert, dass durch Zunahme des LDL-Cholesterins und Abbauprodukten triglyzeridreicher Partikel die Prävalenz der (Koronar-)Gefäßereignisse ansteigt. Es wurde dokumentiert, dass der Effekt der Primär- wie auch der Sekundärprophylaxe von Gefäßereignissen durch lipidmodulierende Maßnahmen (Lebensstil-Modifikation, medikamentöse Therapie, LDL-Apherese) gesichert ist.

Auf Grund der eminenten gesundheitspolitischen Bedeutung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die in Österreich noch immer die Todesursache Nummer eins sind, wurden bereits 1987 die Inhalte thematisiert und 1988 die ersten Richtlinien erstellt [8], deren Zielwerte – als weltweites Unikum – bis heute unverändert Gültigkeit haben [13]. Die neuen Bewertungskriterien sind in engem Zusammenhang mit früheren Empfehlungen [7, 9, 10, 13] zu sehen, die Basisinhalte blieben unverändert, wurden in einigen Bereichen aber modifiziert und durch inzwischen veröffentlichte Erkenntnisse ergänzt.

Auch bei Frauen sind die klinischen Manifestationen der Atherosklerose die Todesursache Nummer eins. Durch oftmals atypische Beschwerden und das Nicht-daran-Denken (von Arzt, Patient und Umwelt) wird eine erhöhte kardiovaskuläre Risikokonstellation oder ein Gefäßereignis oftmals erst später erkannt, diagnostiziert und therapiert, woraus sich die belegt schlechtere Prognose gegenüber dem männlichen Geschlecht ergibt.

1.2. Normalwerte

Der physiologische Normalwert ist nicht definiert und liegt vermutlich unter den derzeit empfohlenen Richtwerten. Frühere Untersuchungen haben ergeben, dass etwa 75% [5] der erwachsenen Österreicher Werte außerhalb der angegebenen altersentsprechenden Normwerte aufweisen. Als normaler Fettstoffwechselbefund ist bei Erwachsenen ab dem 20. Lebensjahr ein Gesamtcholesterin von <200mg/dl bzw. ein LDL-Cholesterin von weniger als 130mg/dl anzusehen. Daraus ergibt sich ein Normalwert des Quotienten Cholesterin/HDL-Cholesterin von <4, der keinesfalls den Wert von 5 erreichen soll. Wie bereits in der ACCC 1995 erstmalig festgelegt [9], ist der Cholesterin-/HDL-Cholesterin-Quotient der Parameter mit der höchsten koronarprädiktiven

Aussagekraft. Da die Cholesterin-Werte mit dem Alter ansteigen (etwa 1mg/dl/Jahr), ist ein Wert von 200mg/dl bei einem 20-Jährigen als relativ hoch, bei einem 70-Jährigen als ideal anzusehen. Bei Personen unter dem 20. Lebensjahr gilt als Normalbefund ein Gesamtcholesterin von <160mg/dl und ein LDL-Cholesterin von <100mg/dl. Die Normwerte der Jugendlichen sind ident mit jenen, wie sie für die Sekundärprävention gefordert werden. Wesentlich für die Beurteilung der Befunde im Kindesalter ist, dass die Risikogruppen aus dem jugendlichen Alter bis ins Erwachsenenalter hin weitgehend ident bleiben [15], d.h. ein Screening bzw. bei vorliegender familiärer Belastung eine therapeutische Intervention frühzeitig sinnvoll sind. Es ist jedoch festzuhalten, dass bei Kindern und Jugendlichen altersabhängige Schwankungen physiologisch sind.

2. Risikofaktoren

Nicht beeinflussbare:

- positive Familienanamnese
- Geschlecht
- zunehmendes Alter
- erhöhte Lipoprotein(a)-Konzentration

Da die Lp(a)-Konzentration durch Lebensstil und Medikamente kaum beeinflussbar ist, reicht eine einmalige Bestimmung im Lebensverlauf aus. Liegt ein erhöhtes Lp(a) vor, ist eine LDL-Erhöhung besonders rigoros zu behandeln. Eine Lp(a)-Erhöhung ist nicht selten mit einem Defekt des die Prostaglandin-(PG)-I₂-Synthese stimulierenden Plasmafaktors, einer konsekutiv verminderten PGI₂-Synthese und damit einer Neigung zu einer erhöhten Thrombogenität assoziiert.

Beeinflussbare:

- erhöhte Gesamtcholesterin-Konzentration
- erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentration
- erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentration
- erhöhter Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient
- Metabolisches Syndrom
- Hypertonie
- Zigarettenrauchen
- Diabetes mellitus
- Übergewicht
- erhöhte CRP-Konzentration (hat gemeinsam mit Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient die höchste prädiktive Aussagekraft [16])
- erhöhte Fibrinogen-Konzentration
- erhöhte Homozystein-Konzentration

Cholesterin und LDL-Cholesterin können im Rahmen schwerer Akuterkrankungen abfallen, sodass in diesen Fällen, da falsche, zu niedrige Werte ermittelt würden, keine Cholesterin-Messung zur Beurteilung des vaskulären Risikos vorgenommen werden sollte. Die oftmals empfohlene (10-Jahres-)Risikobeurteilung unterschätzt vor allem bei familiärer Fettstoffwechselstörung und bei jüngeren Personen das Risiko teilweise stark, ist nicht auf die Population bezogen und daher für diese nur eingeschränkt verwendbar.

3. Diagnostik

3.1. Cholesterin

Die Atherosklerose manifestiert erste morphologische Frühveränderungen bereits im Kindesalter. Die kausalen Ursachen der Atherogenese sind weitgehend identifiziert. Durch die PDAY-(Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth)-Studie [4] ist schon zu diesem frühen Zeitpunkt die Rolle der Risikofaktoren gesichert. Eine möglichst frühe Erfassung der Risikofaktoren und eine entsprechende Intervention sind nötig. Es empfiehlt sich vor allem, bei jeder Blutabnahme aus anderen Gründen Cholesterin mitzubestimmen. Jeder Erwachsene sollte die Bedeutung der Cholesterin- und der Triglyzerid-Spiegel sowie seine eigenen Werte kennen und – falls diese erhöht sind – einen Arzt konsultieren.

Wann? [1]

- wenn der Cholesterin-Wert nicht bekannt ist
- bei Werten >200mg/dl
- zumindest in fünfjährigem Intervall bei Gesunden

Bei wem?

- bei Erwachsenen (sofern nicht bekannt bzw. spätestens alle fünf Jahre)
- bei Kindern spätestens zum Schuleintritt
- bei Stellungsuntersuchungen
- bei Verdacht auf familiäre Fettstoffwechselstörung umgehend (auch bei Eltern, Kindern und Geschwistern)
- bei vorzeitigem Auftreten von Gefäßerkrankungen (vor dem 55. Lebensjahr) in der Familie
- bei Erstmanifestation einer Hypertonie

Bei Fettstoffwechselstörung, bei klinisch-manifester Atherosklerose bzw. bei Diabetes mellitus sind kurzfristige (Verlaufs-)Kontrollen erforderlich.

Die Durchführung der Cholesterin-Bestimmung bei Kindern im Rahmen der letzten Untersuchung des Mutter-Kind-Passes bleibt anzustreben. Es ist festzuhalten, dass normale Cholesterin-Werte im Kindes- und Jugendalter eine angeborene Fettstoffwechselstörung wie z.B. eine familiäre Hypercholesterinämie nicht ausschließen. Etwa 20 bis 30% der Jugendlichen aus Familien mit genetischer Hypercholesterinämie haben trotz relativ niedriger Cholesterin-Werte eine familiäre Hypercholesterinämie, die sich erst später manifestiert [14]. Ein erhöhter Cholesterin-Spiegel im Rahmen einer Screening-

untersuchung ergibt keine Diagnose, sondern ist Ausdruck eines abklärungswürdigen Verdachts auf einen im Risikobereich liegenden Wert bzw. eine Fettstoffwechselstörung. Grundlagen einer Screeninguntersuchung sind Freiwilligkeit und Anonymität (Eintragung in E-Card wird aber empfohlen).

Folgende Parameter sollten erhoben werden:

- Blutdruckmessung
- Rauchgewohnheiten
- Familienanamnese
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Bauchumfang

Anschließend folgt die Erstellung eines schriftlichen Befundes und im Rahmen eines Arztgesprächs die Ausfolgung von Informationsmaterial. Besonders bei Screeninguntersuchungen sind einheitliche Interpretationen nötig [1]. Geschultes Personal sowie kontinuierliche Qualitäts- und Richtigkeitskontrollen (intern und extern) sind erforderlich. Der Einfluss der verwendeten Methodik ist in Betracht zu ziehen. Nüchternheit ist (außer zur Triglyzeridbestimmung) nicht erforderlich. In den seltenen (<10%) Fällen einer postprandialen Hypercholesterinämie mit normalem Nüchtern-Cholesterin-Wert besteht ein erhöhtes Risiko, womit unspezifisch eine Hochrisikopopulation erfasst wird.

3.2. HDL-Cholesterin

Sowohl genetische als auch Lebensstil-Faktoren wie Bewegungsarmut, viszerale Fettakkumulation, Rauchen und Medikamente (vor allem Anabolika) können zu einer Senkung des HDL-Cholesterins beitragen. Andererseits kann eine Erhöhung des HDL-Cholesterins ebenso wie die Reduktion des LDL-Cholesterins das Auftreten vaskulärer Ereignisse signifikant vermindern (VAHIT-Studie). Aus der Framingham-Studie ist belegt, dass eine niedrige HDL-Cholesterin-Konzentration mit einem erhöhten Risiko einer frühzeitigen Koronaren Herzkrankheit (KHK) einhergeht [2]. HDL ist ein wichtiger Marker für den Triglyzerid-metabolismus und mobilisiert Cholesterin aus der Gefäßwand. Etwa ein Drittel aller KHK-Patienten haben zu niedrige Werte. In einer Subgruppe mit normalem LDL und Gesamtcholesterin, aber niedrigem HDL wird durch eine lipidsenkende Therapie das KHK-Risiko erfolgreich reduziert.

Klinik von HDL:

- HDL verfügt über einen kardioprotektiven Effekt.
- Eine HDL-Cholesterin-Bestimmung ist bei der Ersterhebung eines Lipidstatus zur Beurteilung der Risikokonstellation von absoluter Notwendigkeit. Dies (vor allem) auch bei normalem LDL-CH.

Faktoren, die zu einer HDL-Erhöhung führen:

- Ausdauersport
- Gewichtsreduktion (viszerale Fettreduktion)
- Nichtraucher (Zigaretten)

- Geringer Alkoholkonsum (der tägliche Konsum von etwa 2/8l (Rot-)Wein oder äquivalent anderer Alkoholika (nicht stärkerer alkoholischer Getränke) kann zu einer leichten Erhöhung des HDL-Cholesterins (der protektiven HDL₂-Subfraktion) führen.

Faktoren, die zu einer HDL-Reduktion führen:

- Alter per se und indirekt durch altersbedingte Lebensstil-Faktoren
- genetische (= primäre) Ursachen: HDL ist ein vorwiegend genetisch determinierter, an sich altersunabhängiger Parameter, der aber durch alters- und lebensstilassoziierte Faktoren negativ beeinflusst wird.
- sekundäre Ursachen:
 - vor allem vermehrter Abbau bei Hypertriglyzeridämie
 - Übergewicht (erhöhter Bauchumfang)
 - Metabolisches Syndrom
 - Diabetes mellitus
 - Zigarettenrauchen
 - Bewegungsarmut
 - sowie verschiedene Medikamente (vor allem Anabolika)

3.2.1. Hypoalphalipoproteinämie (Hypo-HDL-Ämie)

Extrem niedriges HDL-Cholesterin bei normalem Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin ist therapeutisch schlecht beeinflussbar. Es ist in diesem Fall nach den jeweiligen LDL- bzw. HDL-Cholesterinzielkriterien zu behandeln. Viszerale Fettakkumulation (pathologischer Bauchumfang) führt zu einer Senkung des HDL-Cholesterins und der HDL-Subfraktionen. Die Änderung von Größe und Dichte der Lipoproteine beeinflusst ihre Modifizierbarkeit durch Oxidation, Glykosilierung, Glykoxidation, Malonylierung etc. HDL hemmt die Oxidation von LDL [12], modifizierte HDL verlieren ihre antiatherogene Wirksamkeit, während modifizierte LDL atherogener werden. Im Rahmen von schweren Infektionen (z.B. Malaria – im Anfall, Sepsis), bei Schock bzw. Akutphasereaktionen kann HDL temporär extrem stark abfallen.

3.2.2. Hyperalphalipoproteinämie (Hyper-HDL-Ämie)

Diese tritt bei extrem hohem HDL (häufig >100mg/dl) als Ursache von hohem Gesamtcholesterin bei gleichzeitig erhöhtem LDL auf. Bei erhöhtem LDL über den entsprechenden Grenzwert schützt HDL nicht notwendigerweise vor prä-maturer Atherosklerose. Werden die entsprechenden LDL-Cholesterin-Werte überschritten, besteht Therapiebedarf. Es handelt sich hier um die einzige Ausnahme, bei der der Quotient Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin keine Gültigkeit hat. Genetisch verursacht liegt hier ein besonders hohes Risiko vor, und es besteht eine absolute Therapieindikation, wenn die entsprechenden LDL-Cholesterin-Werte überschritten werden. Zielkriterium ist das LDL-Cholesterin.

3.3. LDL-Cholesterin

LDL-Cholesterin ist vor allem nach (oxidativer) Modifikation von hoher Atherogenität. Die Erfassung des Blutspie-

gels ist einer der wesentlichen diagnostischen und therapeutischen Verlaufsparemeter. Die direkte Bestimmung ist der Berechnung (mittels Friedewald-Formel) vorzuziehen. Liefern verschiedene Indikatoren eine unterschiedliche Risikoeinschätzung, ist die therapeutische Entscheidung stets nach dem LDL zu fällen (siehe z.B. extreme Hyper-HDL-Ämie).

3.4. Atherogener Index

CH/HDL ist ein wertvoller, in der Praxis leicht durchzuführender, nahrungsunabhängiger (kosteneffizienter) Indikator zur Feststellung des KHK-Risikos. Er ist der Berechnung des LDL mittels der Friedewald-Formel ($LDL - CH = \text{Gesamtcholesterin} - [HDL + \frac{1}{5}TG]$) vorzuziehen (Nachteile: drei statt zwei Messparameter nötig, starke Abhängigkeit von ausreichender Nüchternheit, zumindest zwölfstündige Nahrungskarenz, nicht verwendbar bei Triglyzeridwerten >300mg/dl). Höchster prädiktiver Wert für Gefäßereignis.

In der Primär- und Sekundärprävention gelten verschiedene Grenzwerte (siehe Cholesterin-Konsens 1995 [9]). Nachteil: Potenziell nicht verwertbar bei erhöhten LDL-Werten.

3.5. Übergewicht

Daten aus der westlichen Welt zeigen einen dramatischen Anstieg des Übergewichts in immer jüngeren Jahren mit immer höherer Prävalenz. Der zur Erfassung des Risikos am besten geeignete Parameter ist der Bauchumfang, der bei Männern 90cm und bei Frauen 80cm (Toleranz 100cm bzw. 90cm) nicht übersteigen soll.

Der männliche Fettverteilungstyp (Bauchfett = Apfel-Typ) ist mit einem höheren Risiko behaftet als der weibliche (Hüftfett = Birnen-Typ). Um diesen Typus neben dem äußeren Erscheinungsbild zu definieren, wurde die Bauch(Taille)-Hüft-Rate (waist/hip ratio) eingeführt, die bei Männern 0,9, bei Frauen 0,8 (Toleranz 1,0 bzw. 0,9) nicht übersteigen soll. Der Körperfettgehalt liegt normal bei Frauen etwa 5% höher als bei Männern. Die Normalwerte (BIA) bei Männern sind <25%, bei Frauen <30%, idealerweise bei Männern <20%, bei Frauen <25%. Andere verfügbare Methoden zur Messung des Körperfettgehaltes sind wegen des Aufwands, der Strahlenbelastung bzw. der Ungenauigkeit nicht bzw. weniger geeignet.

Die alleinige Erfassung des Körpergewichts, des Broca-Index und auch des Body-Mass-Index sind keine geeigneten Maßzahlen, um relatives Übergewicht und vor allem (kardio-)vaskuläres Risiko zu erfassen. Vor allem auch wegen der Komplexität der Berechnung ist der Body-Mass-Index zudem für die Allgemeinbevölkerung massenstrategisch ein nicht empfehlenswerter Parameter. Er führt zu Fehleinschätzungen des Risikos vor allem bei idealgewichtigen Personen mit geringer körperlicher Aktivität (Unterschätzung) bzw. bei Kraftsportlern (Überschätzung).

Lipidsenker im Überblick

Lipidsenker in Österreich, im Handel befindlich

Substanzklasse	Substanzname	Handelsname	Dosierung
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (CSE-Hemmer oder Statine)	Atorvastatin	Sortis	10, 20*, 40*mg FT
	Fluvastatin	Lescol	40mg Kaps., MR 80mg FT
	Lovastatin	Mevacor	20, 40*mg Tabl.
	Pravastatin	Pravachol	20, 40*mg Tabl.
		Sanaprav	20*mg Tabl.
		Selipran	10*, 20*mg Tabl.
Simvastatin	Simvatin	20, 40mg FT	
	Simvastatin „Genericon“	20, 40mg FT	
	Zocord	20, 40*, 80mg FT	
Fibrate	Bezafibrat	Bezalip	200mg, retard. 400mg FT
		Bezafibrat „Genericon“	200mg, retard 400mg Drag.
		Bezafibrat „Ratiopharm“	retard 400mg Drag.
		Bezafibrat „Arcana“	retard 400mg FT
		Bezastad	200mg, retard 400mg FT
		Bezafibrat „1A Pharma“	retard 400mg FT
	Etofibrat	Lipo Merz	500mg Kaps.
Etofyllinclofibrat	Duolip	forte 500mg FT, 250mg Kaps.	
Fenofibrat	Fenolip	retard 250mg Kaps.	
	Lipsin	100mg, retard 250mg Kaps.	
	Lipcor	200mg Kaps.	
Gemfibrozil	Gevilon	450mg FT	
Ionenaustauscherharze (Resine)	Cholestyramin	Quantalan	zuckerfreies Pulver, 4g-Beutel
Nikotinsäure und Derivate	Acipimox	Olbetam	250mg Kaps.*

* chefarztpflichtig

Lipidsenker in der EU registriert

Substanzklasse	Substanzname	Handelsname	Dosierung
Absorptionshemmer	Ezetimib	Ezetrol	10mg

Lipidsenker zur EU-Registrierung eingereicht

Substanzklasse	Substanzname	Handelsname	Dosierung
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Rosuvastatin	Crestor	10, 20, 40mg

Lipidsenker zur Registrierung in Österreich eingereicht

Substanzklasse	Substanzname	Handelsname	Dosierung
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Simvastatin	Simvastat	20, 40mg
		Simvastatin Ratiopharm	20, 40mg

Lipidsenker in Österreich registriert, aber nicht im Handel befindlich

Substanzklasse	Substanzname	Handelsname	Dosierung
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (CSE-Hemmer oder Statine)	Atorvastatin	Sortis	80mg FT
	Fluvastatin	Fluvastatin „Novartis“	20, 40mg Kaps., 80mg FT
		Lescol	20mg Kaps.
	Lovastatin	Mevacor	10mg Tabl.
	Pravastatin	Pravachol	5, 10mg Tabl.
Sanaprav		5, 10, 40mg Tabl.	
Selipran		5, 40mg Tabl.	
Simvastatin	Simcor-Hexal	5, 10, 20, 30, 40mg FT	
	Simvastatin „Genericon“	5, 10mg FT	
	Simvatin	5, 10mg FT	
	Zocord	5, 10mg FT	
Fibrate	Bezafibrat	Bezacur	400mg FT
		Bezafibrat „1A Pharma“	retard 400mg FT
		Bezafibrat „Lannacher“	200mg, retard 400mg Drag.
		Bezafibrat „Ratiopharm“	200mg FT
		Bezatyrol	200mg FT, retard 400mg Drag.
	Clofibrat	Arterioflexin	500mg Kaps.
	Etofibrat	Lipo Merz	300mg Kaps.
	Etofillinclofibrat	Duolip	forte 500mg FT
	Fenofibrat	Apteor	160mg FT
		Fenofibrat „ABC“	retard 250mg FT
Fenofibrat „Genericon“		retard 250mg FT	
Fenofibrat „Nycomed“		200mg, retard 250mg Kaps.	
Lipanthyl	supra 160mg FT		
Gemfibrozil	Gevilon	900mg FT	

3.6. Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom („Fettkrankheit“) ist eine variable Kombination von Risikofaktoren, die zunächst einzeln, später kombiniert auftreten (Hyperlipidämie, Hyperglykämie, Adipositas, Hypertonie = tödliches Quartett) und mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbunden ist.

Charakteristische Faktoren des metabolischen Syndroms (Insulinresistenz) sind:

1. ein erhöhter Blutzucker-Spiegel (>100mg/dl im Nüchternzustand, >200mg/dl postprandial)
2. ein vergrößerter Bauchumfang (>100cm beim Mann, >90cm bei der Frau)
3. ein erhöhter Blutdruck (>135/85mm Hg)
4. eine erhöhte Triglyzerid-Konzentration(> 200mg/dl nüchtern)
5. eine Hypo-HDL-Cholesterinämie (<40mg/dl)
- (6. Harnsäure (>7mg/dl))

4. Therapieziele

4.1. Primärprävention

Verhinderung der Entstehung einer Atherosklerose. Ziel ist es, den Lebensstil zu ändern und Risikofaktoren zu beseitigen. Erst wenn diese Maßnahmen trotz Einhalten (über zumindest drei Monate) nicht ausreichen, die Zielwerte zu erreichen (siehe Tabelle 1), ist zusätzlich medikamentös zu behandeln.

Als therapeutisches Grundprinzip gilt es, den am stärksten atherogen wirksamen Risikofaktor, die LDL-Cholesterin-Konzentration, durch Lebensstil-Maßnahmen möglichst niedrig zu halten, um die Einlagerung in die Gefäßwand zu vermeiden bzw. zu reduzieren. Diabetiker (trotz fehlender klinischer Hinweise für Atherosklerose) sind stets nach den Richtlinien der Sekundärprävention zu behandeln. Es besteht keine Altersbeschränkung.

**Tabelle 1:
Zielwerte/Primärprävention**

Parameter	Primärprävention	Jugendliche
CH	<200	<160
HDL-CH	>50	>50
LDL-CH ¹	<130	<100
CH/HDL	<5	<4
TG	<200	<150
Lp(a)	<30	<30
non-HDL-CH ^{*1}	<160	<130
non-HDL-Lp ^{**1}	<190	<160

Alle Werte (außer CH/HDL) in mg/dl; CH: 1mmol/l = 38,7mg/dl; TG: 1mmol/l = 88,6mg/dl

* Non-HDL-Cholesterin (Cholesterin – HDL-Chol.) ist zur Risikobewertung (Abschätzung eines künftigen Gefäßereignisses bzw. Todes) besser [2] als LDL-Cholesterin, mehr linear, einfach und billig zu bestimmen

** Die Einbeziehung von Lp(a), für das ein Wert von max. 30mg/dl angenommen wird, erlaubt am besten, das Risiko eines erhöhten Lp(a) (Lp: Lipoprotein) für die Therapieentscheidung zu berücksichtigen

¹30-er Regel (Differenz Primär- vs. Sekundärprävention)

4.2. Sekundärprävention

Sekundärprävention (Zielwerte siehe Tabelle 2) ist die Verhinderung des Fortschreitens einer bereits klinisch manifesten Gefäßerkrankung (koronare Herzkrankheit – KHK: Nachweis durch positive Ergometrie, Szintigraphie oder Angiographie – klinisch nachgewiesene endotheliale Dysfunktion – bzw. nach Infarkt, Bypass, Dilatation, Stent – Definition siehe VUMA-Papier [7]; periphere arterielle Verschlusskrankheit – PVK; zerebrale Verschlusskrankheit – ZVK) sowie die Vermeidung einer neuerlichen klinischen Manifestation, unter Umständen sogar die Rückbildung bereits bestehender atherosklerotischer Läsionen.

Zur Mobilisierung bereits bestehender Lipidablagerungen in der Gefäßwand ist ein möglichst hohes HDL-Cholesterin anzustreben. Wandunregelmäßigkeiten in den Koronarien definieren nicht einen physiologischen Zustand, sondern sind als Manifestation einer Gefäßerkrankung anzusehen [17]. Etwa zwei Drittel der Myokardinfarkte treten bei hämodynamisch nicht wirksamen Koronarstenosen (Plaqueruptur) auf.

Personen mit erhöhtem LDL-Cholesterin-Spiegel sind nach entsprechender umfassender Information über eine Änderung des Lebensstils zu behandeln. Im Rahmen der Primärprävention soll erst dann mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden, wenn trotz konsequenter Umsetzung die Zielwerte nicht erreicht werden können.

In der Sekundärprävention hat diese medikamentöse Therapie zeitgleich mit einer Lebensstiländerung sofort zu erfolgen. Es gibt kein Alterslimit, da auch ältere Menschen signifikant von einer Lipidsenkung profitieren. Je höher das individuelle Risiko (KHK, PVK, ZVK, multiple Risikofaktoren), desto höher der zu erwartende therapeutische Erfolg. Bei vergleichbar hohen Blutfetten zeigen Patienten unter Statintherapie eine niedrigere Ereignisrate („non lipid effects“, nicht über die Lipidsenkung vermittelte Wirkungen). Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist stets auch bei (noch) nicht nachweisbarer klinischer Involvierung der Blutgefäße eine fortgeschrittene Gefäßschädigung anzunehmen und nach den sekundärpräventiven Richtlinien zu behandeln.

5. Therapie

5.1. Lebensstilmodifikation

5.1.1. Ernährung

Wesentlichster Inhalt ist eine konsequente nachhaltige Änderung des Lebensstils, vor allem eine Reduktion von (gesättigtem) Fett und Energie, wobei vor allem der Anteil der gesättigten tierischen Fette zu reduzieren ist. Obgleich auch der Anteil der Cholesterinzufuhr in der Nahrung von 300mg pro Tag nicht überschritten werden soll, ist Cholesterin in der Nahrung von geringerem Einfluss auf den Plasmaspiegel. Der Anteil an Ballaststoffen in der Nahrung ist zu erhöhen (siehe Kasten auf Seite 10).

- Nachhaltige Änderung der Essgewohnheiten statt Abmagerungskuren

- Absenken der Fettzufuhr (vor allem der tierischen Fette)
- Reduktion der Energiezufuhr
- Verminderung des Zuckerkonsums (rasch resorbierbare Kohlenhydrate)
- Verstärkte Zufuhr von Brot, Obst, Gemüse und Hülsenfrüchten sowie Fisch

5.1.2. Bewegungstherapie

Regelmäßige Bewegung und sportliche Aktivität in Form von extensiven Ausdauerbelastungen (Radfahren, Laufen, Schwimmen, Schilanglauf, Skaten etc.) sind Teil eines gesunden Lebensstils, der sich günstig auf das Gefäßrisiko auswirkt. Die Dauer einer Trainingseinheit sollte mindestens 20 Minuten betragen, günstig ist eine Gesamttrainingszeit von >2 Stunden pro Woche, aufgeteilt auf mindestens drei bis viermal pro Woche. Werden alle körperlichen Aktivitäten (Gehen etc.) einbezogen, so ist ein errechneter Kalorienverbrauch von >3000Kcal/Woche mit einer Abnahme des Koronarrisikos verbunden. Auf den langsamen Beginn des Bewegungstrainings, die regelmäßige Durchführung (zumindest jeden zweiten Tag) und das Vermeiden einer zu hohen Pulsfrequenz (180 minus Alter) ist zu achten. Beginn mit 20 Minuten pro Training. Alle sechs Wochen um je fünf Minuten erhöhen, bis dreimal 40 bis 50 Minuten pro Woche erreicht worden sind. Dieses Pensum sollte langfristig beibehalten werden. Individuell angemessene Trainingsintensität beachten. Bei Menschen, die älter als 40 Jahre sind und bei allen Patienten, sollte eine individuell angemessene Trainingsherzfrequenz mittels einer leistungsmedizinischen Ergometrie bestimmt werden (bei diesen Gruppen ist die Formel 180 minus Alter unbrauchbar).

5.1.3. Zigarettenrauchen

Weniger als fünf Prozent der Raucher schaffen es aus eigener Kraft, länger als ein Jahr abstinent zu bleiben. Meist sind mehrere Versuche nötig, um das Ziel, abstinent zu bleiben, zu erreichen. Die Abhängigkeit von Nikotin hat im Vergleich zu Kokain, Amphetaminen und Heroin eine schlechte Prognose hinsichtlich einer Langzeitabstinentenz. Das therapeutische Angebot zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit reicht von einer Nikotinersatztherapie und einer entsprechenden psychotherapeutischen Intervention bis zur medikamentösen (unterstützenden) Therapie. Die Verhaltenstherapie ist eine erfolgreiche Form der Psychotherapie bei der Raucherentwöhnung. Das Setting einer Gruppentherapie ist hier einer Einzeltherapie überlegen. Nach einer Problemanalyse wird das Therapieziel – der Tag an dem die Abstinenz erreicht sein soll – festgelegt. Entspannungs- und kognitive Übungen dienen der Entwicklung neuer Bewältigungsstrategien. Ist die Abstinenz erreicht, sollte die Therapie zur Rückfallprophylaxe über mindestens zwei bis drei Wochen fortgeführt werden.

**Tabelle 2:
Zielwerte/Sekundärprävention**

Parameter	Sekundärprävention
CH	<160***
HDL-CH	>50
LDL-CH ²	<100
CH/HDL	<3
TG	<200 ¹
Lp(a)	<30
non-HDL-CH ²	<130
non-HDL-Lp ²	<160

Alle Grenzwerte (außer CH/HDL) in mg/dl; CH: 1mmol/l = 38,7mg/dl; TG: 1mmol/l = 88,6mg/dl
 * non-HDL-Cholesterin (Cholesterin - HDL-Chol.) ist zur Risikobewertung (Abschätzung eines künftigen Gefäßereignisses bzw. Todes) besser [2] als LDL-Cholesterin, mehr linear, einfach und billig zu bestimmen
 ** Die Einbeziehung von Lp(a), für das ein Wert von max. 30mg/dl angenommen wird, erlaubt am besten, das Risiko eines erhöhten Lp(a) für die Therapieentscheidung zu berücksichtigen
 *** Dieser Wert ist in Österreich seit langem festgelegt [9] und entspricht internationalen Empfehlungen zum LDL-CH von <100mg/dl
¹optimal: <150
²30-er Regel (Differenz Primär- vs. Sekundärprävention)

5.2. Medikamentöse Therapie

5.2.1. Statine

Statine sind eine Gruppe sehr wirksamer und weit verbreiteter, von derzeit beinahe 200 Millionen Menschen weltweit eingenommener Medikamente mit einer belegten signifikant positiven Wirkung hinsichtlich Blutfettsenkung, Verminderung der klinischen Ereignisse und Verlängerung der Lebenserwartung sowie mehreren klinisch noch nicht näher definierten „non-lipid effects“. Ist eine ausreichende Cholesterinsenkung mit Statin allein nicht möglich, ist eine Kombinationstherapie (vornehmlich Resin, Absorptionshemmer) in Betracht zu ziehen.

5.2.2. Fibrate

Fibrate sind potente Senker der Triglyceride und des erhöhten HDL-Cholesterins. Sie haben durch ihre geringe Cholesterinsenkung und die Konkurrenz durch stark Triglyzerid-senkende Statine an Bedeutung verloren. In seltenen Fällen unter bestimmten Bedingungen (Unverträglichkeit) können sie aber eine nützliche Ergänzung des Therapiepektrums darstellen.

5.2.3. Weitere Substanzgruppen

Vor den sonstigen Lipidsenkern sind Resine bzw. Absorptionshemmer vor allem in der Kombinationstherapie von zunehmender Bedeutung. Eine Kombinationstherapie mit Statinen kann einer Monotherapie mit höher dosierten Statinen hinsichtlich Wirkung, geringen Nebenwirkungen und Kosteneffizienz überlegen sein.

5.2.4. Allgemeine Regeln der Lipidtherapie

- Statine sind abends eingenommen generell stärker wirksam (da nachts die körpereigene Cholesterin-Synthese höher ist)
- Eine Stunde vor bis zumindest vier (besser sechs) Stunden nach Resinen keine Statine (und auch bestimmte andere Substanzen) verabreichen (unkontrollierte Resorptionsbeeinflussung)
- Statine können mit einer Vielzahl von Medikamenten (u.a. Antibiotika, Calciumantagonisten) durch Beeinflussung des Metabolismus zu unerwünschten Nebenwirkungen führen (siehe 5.2.5.)
- Resintherapie sollte einschleichend (Steigerung ein Säckchen/Woche) verabreicht werden, wodurch die Nebenwirkungen (Flatulenz, Obstipation) vermindert werden können
- Beim einzelnen Patienten kann ein schwächeres Statin besser wirksam sein als ein stärkeres und umgekehrt; bei Nebenwirkungen kann auf ein anderes Statin gewechselt werden; Unverträglichkeit sämtlicher Statine ist extrem selten
- Lipidsenkung ist stets eine Dauertherapie

Lebensstilmodifikation: Ernährungsmaßnahmen

Ernährungsmaßnahmen – allgemein

Essverhalten

- Allgemeine Maßnahmen (ausgewogene, vernünftige Ernährung)
- Konkrete Maßnahmen (Vielfalt von Obst und Gemüse, Ballaststoffe)

Normales Körpergewicht

- Allgemeine Maßnahmen (Bauchumfang, WHR, Gewicht ↓)
- Konkrete Maßnahmen (Energiezufuhr ↓ (<30% Fett, Zucker); körperliche Aktivität ↑)

Normale Blutfette

- Allgemeine Maßnahmen
 - LDL-Cholesterin (gesättigte Fettsäuren ↓, Trans-Fettsäuren ↓, PUFA ↑, Soja ↑, Ballaststoffe ↑)
 - HDL-Cholesterin (Gewicht ↓, Bewegung ↑, Zigarettenrauchen 0)
 - Triglyzeride (Gewicht ↓, Zucker ↓, Alkohol ↓)
- Konkrete Maßnahmen
 - gesättigte Fettsäuren: <10%
 - Trans-Fettsäuren: <2%
 - Cholesterin: <300mg/Tag
 - ungesättigte Fettsäuren (Fisch, pflanzliche Produkte; keine Supplemente!)
 - Ballaststoffe

Blutdruck

- Konkrete Maßnahmen
 - Salz (<10g/Tag; ideal: <6g/Tag)
 - Gewicht (-1kg: -1,5/1,0 mmHg)
 - Alkohol (Triglyzeride! Blutdruck!)
 - fettreduzierte Produkte
 - Obst, Gemüse, Ballaststoffe

Ernährungsmaßnahmen – speziell

Alte Menschen

- Missverhältnis Bedarf vs. Zufuhr

Kinder

- Bedarf für Wachstum beachten

Rassenspezifische und genetische Faktoren

- Schwarze: Hypertonie
- Indianer: Diabetes
- Inder: Diabetes, Hypertonie

Ernährungsmaßnahmen – gesichert

- Alkohol (<30g/d Männer, <15g/d Frauen)
- ungesättigte Fettsäuren bis zu 30% (alternativ! nicht additiv!)
- gesättigte Fettsäuren > Cholesterin ↓

Gewicht

- Energiereduktion
- körperliche Aktivität ↑

Blutfette

- gesättigte (tierische) Fettsäuren ↓
- Ballaststoffe ↑

Blutdruck

- Alkohol ↓
- Gewicht ↓
- Salzzufuhr ↓ (<10g/Tag; ideal: <6g/Tag)

Ernährungsmaßnahmen – spezielle Erkrankungen

Klinisch manifeste Atherosklerose

- (<7% gesättigte Fettsäuren, Gesamtfett <20%, Cholesterin <200mg/Tag)

Diabetes mellitus

- (Gewicht ↓, körperliche Aktivität ↑, gesättigte Fettsäuren <7%, < 200mg/Tag Cholesterin, Alkohol ↓, Zucker ↓)

Ernährungsmaßnahmen – vermutlich

Ballaststoffe

- Glukose ↓, LDL-Cholesterin (auch klinischer Ereignisse?)

Homocystein

- Ursachen beseitigen (Nikotin, Alkohol, bestimmte Medikamente)
- Studien zeigen erhöhtes (reduziertes) Homocystein als Risikofaktor

Antioxidantien

- Carotenoide, Flavonoide, Vitamin E, Vitamin C – natürlich ja!
- Studien mit Substitution sind bislang negativ

ω-3 Fettsäuren

- regelmäßiger Fischkonsum – ja, additive Zufuhr – nein

Sojaprotein

- Austausch gegen tierisches Eiweiß, vor allem bei familiärer Hypercholesterinämie, senkt LDL-Cholesterin (auch klinische Ereignisse?)

Stanol/Sterolester

- Cholesterin ↓, reduzieren Antioxidantien (Konsequenz unklar)

Additive Fettzufuhr

- Resorptionshemmung
- Fettersatz
- Fettmimetika (Geschmackssimulation)
- Sicherheit und Langzeiteffekte sowie Einfluss auf klinische Ereignisse unklar

5.2.5. Allgemeine Regeln der Statintherapie

Folgende fünf Grundregeln [11], die als Basis in Österreich seit langem bekannt sind, sollten als absolut bindend angesehen werden:

1. Eine Statintherapie ist stets mit der niedrigsten verfügbaren Dosis des jeweiligen Medikaments für einen Zeitraum von zumindest vier Wochen zu beginnen.
2. Eine Kombination mit Fibraten sollte vermieden und wenn, dann nur in seltenen, klinisch dringlichen Fällen unter Anleitung von Spezialisten mit besonderer Sorgfalt, keinesfalls aber mit Gemfibrozil durchgeführt werden.
3. Jeder Patient muss darauf hingewiesen werden, dass bei Auftreten von Muskelsymptomen das Medikament umgehend, noch vor Kontakt mit einem Arzt, abzusetzen ist, dann umgehend der Arzt aufgesucht und eine entsprechende Enzymtestung durchgeführt werden sollte.
4. Wenn ein Patient unter Statintherapie ein neues Medikament einnehmen soll, muss er seinen Arzt befragen, ob dies mit dem Statin kompatibel ist. Ist dies unklar, der zuweisende Arzt nicht verfügbar und das neue Medikament dringlich, ist die Einnahme des Statins bis zur Klärung des Sachverhaltes auszusetzen.
5. Wenn ein Patient (Makrolid-)Antibiotika bzw. Antimykotika einnehmen muss, ist das Statin sofort für die Dauer der Einnahme abzusetzen.

Unter Einhaltung dieser Regeln sind relevante klinische Nebenwirkungen mit Lipidsenkern praktisch auszuschließen.

5.3. LDL-Apherese

Die LDL-Apherese ist indiziert

1. in der Primärprävention

bei normalgewichtigen Personen mit primärer familiärer Fettstoffwechselstörung, die trotz Ausschöpfung aller diätetischer und medikamentöser Maßnahmen und Lebensstilmodifikationen ein Gesamtcholesterin von 300mg/dl (LDL-Cholesterin von 190) nicht unterschreiten, und

2. in der Sekundärprävention

bei normalgewichtigen Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose, die trotz Ausschöpfung aller diätetischer und medikamentöser Kombinationstherapie ein LDL-Cholesterin von 190mg/dl nicht unterschreiten.

Die LDL-Apherese wird an spezialisierten Zentren in wöchentlichen bzw. zweiwöchigen Intervallen durchgeführt. Die Indikation zur LDL-Apherese ist durch zwei unabhängige ärztliche Gutachter zu stellen.

Die unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Methoden nach Plasmaseparation bzw. im Vollblut zeigen ein therapeutisch vergleichbares Ergebnis. Spezielle Vor- bzw. Nachteile hinsichtlich einzelner Sekundärparameter für die Klinik sind noch zu bewerten. ■

Literatur

1. Bischof HP, Bisovsky S, Cajka P, Egert H, Fitscha P, Ferlitsch A, Granegger S, Haidinger G, Hansmann H, Harmuth P, Hirmann P, Horacek C, Huber K, Jahn O, Kaindl F, Kaliman J, Kohaut F, Kornfeind M, Kraupp O, Kunze M, Mayer K, Möhrle W, Pakesch G, Pidlich J, Polteraue P, Rasinger E, Rauscha F, Rhomberg HP, Richter H, Richter WO, Schneider K, Schwandt P, Schwarz B, Seyfried H, Silberbauer K, Sinzinger H, Steinbach K, Virgolini I, Weiss K, Widhalm K, Zimmermann K (1990) Lipidscreening – warum, wer, was, wie, wann, wo? Cholesterin-Screening-Consensus. *Arzneimitteltherapie* 9: 147
2. Cui Y, Blumenthal RS, Flaros JA, et al. (2001) Non-high density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Int Med* 161: 1413-1419
3. Gordon T, Castelli WP, Hjortland NC, Kannel WB, Dauber TR (1977) High-density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62, 707-714
4. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, Strong JP (2000) Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Atheroscler, Thrombosis and Vascular Biology* 20: 836-845
5. Schwarz B, Kunze M, Bischof HP, Gabl F, Holzer JG, Junker E, Klein HJ, Kudlacek P, Schnack H (1989) Gesamtcholesterinbefunde in Österreich. Ein Überblick epidemiologischer Studien. *Wk klin Wschr* 1001: 405-408
6. Schwarz B, Binder B, Bischof HP, Clodi PH, Elmadfa I, Eneken W, Esterbauer H, Friedl HP, Irsigler K, Kaliman J, Kostner G, Langmayr N, Leibetseder J, Patsch J, Rhomberg HP, Sandhofer F, Sinzinger H, Skrabal F, Ulberth F, Waldhäusl W, Widhalm K, Kunze M (1995) Konsensusbericht: Trans-Fettsäuren. *Österr Ärztezeitung* 9: 35-42
7. Silberbauer K, Sinzinger H (1996) Blutfette. *Initiative Arznei & Vernunft*
8. Sinzinger H (1987) Aktion Cholesterin 200. Eine österreichische Initiative im Kampf gegen Atherosklerose. *Herz + Gefäße* 7: 637-638
9. Sinzinger H, Kritz H, Schwarz B (1995) Austrian Cholesterol Consensus Conference. Richtlinien des Cholesterin-Konsens 1995. *Wk klin Wschr* 107: 537-539
10. Sinzinger H, Hoppichler F, Kritz H, Laimer H, Schmid P, Silberbauer K, Toplak H (2001) HDL-2000 - Ein Konsensus. *Wk klin Wschr* 113: 212-214
11. Sinzinger H, Laimer H, Hoppichler F, Toplak H, Kritz H, Kleemann L, Pilz H, Grafinger P, Benzer W, Brainin M, Derfler K, Dzien A, Pidlich J, Pirich C, Lechleitner M, Ludvik B, Mayer G, Silberbauer K, Traindl O (2002) Fünf Goldene Regeln. *Österr Ärztezeitung* 12: 38-40
12. Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JS, Niinikoski H, Taskinen M, Irjala K, Hartiala JJ, Raitakari OT (1999) Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in-vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atherosclerosis* 147: 133-138
13. Widhalm K, Zwiauer K, Kunze M, Sinzinger H, Kaliman J, Kostner G (1988) Einheitliche Beurteilung der Blut-Cholesterin-Konzentration: Der Österreichische Cholesterin-Konsens. *Österr Ärztezeitung* 10: 32-38
14. Widhalm K (2002) Hyperlipoproteinemias in children and adolescents. in: F. Lifshitz (ed) *Pediatric Endocrinology*. Marcel Dekker, New York, pp 859-864
15. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T (2002) Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the Committee on atherosclerosis, hypertension and obesity in the young (AHOY) of the council on cardiovascular disease in the young. *American Heart Association. Circulation* 106: 143-160
16. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, Wojta J, Huber K (2002) High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J.*; 144:449-455
17. Falk E, PKS, Fuster V (1995) Coronary plaque disrupture. *Circulation* 92: 657-671

Mit freundlicher Unterstützung von:

