

Cholesterinscreening: Die Irrationalität von Grenzwerten und die Berücksichtigung des Gesamtrisikos für eine rationale Therapie

Johannes G. Schmidt

Einleitung

In Forschung und Praxis wird das Problem prophylaktischer Maßnahmen und Behandlungen meist ausschließlich auf die Frage reduziert: kann eine Früherkennung bzw. eine frühzeitige Risikofaktorbehandlung die Folgekrankheit kausal beeinflussen? Von einer praktischen Sichtweise wäre allerdings *die* Frage wichtig: Überwiegen die erwünschten Auswirkungen solcher prophylaktischen Maßnahmen die unerwünschten Auswirkungen, und durch welche Parameter sollen solche Wirkungen gemessen werden?

Obschon die zweite Fragestellung für die Nutzenbeurteilung einer Screeningmaßnahme leicht als die entscheidendere erkannt wird, werden Früherkennung und Screening heute mit wenigen Ausnahmen nach der ersten Fragestellung beurteilt.

Dies kommt daher, daß die Faszination der klinisch-akademischen Medizin einerseits sich vorrangig auf Wirkungsmechanismen innerhalb ihrer pathogenetischen Modelle ausrichtet mit der Folge, daß aus möglichen pathogenetischen Zusammenhängen – wie der sog. Lipidtheorie – schnell auch eine Behandlungs- und Screeningnotwendigkeit abgeleitet wird. Die *quantitative* Bedeutung solcher Interventionen bleibt dabei unberücksichtigt. Andererseits richtet sich die Faszination des praxisfern arbeitenden Epidemiologen und Präventivmediziners hauptsächlich auf Hochrechnungen der theoretischen volksgesundheitlichen Ausbeute, welche aus der Prävention einer häufigen Krankheit entstehen könnte. Bei dieser quantitativen Beurteilungsweise bleibt die *individuelle* Perspektive der gesundheitlichen Auswirkungen auf den potentiellen Patienten unberücksichtigt.

Beim Cholesterinscreening berufen sich die meisten Autoren und Kommissionen in ihren Empfehlungen auf die einfache Formel der Lipidtheorie, die popularisiert etwa lautet: „Eine 10 %ige Cholesterinreduktion führt zu einer Senkung der Infarktrate um 16 %“. Daraus allein wird eine Screening- und Behandlungsnotwendigkeit der Hypercholesterinämie abgeleitet. Die Lipidtheorie ist zwar gut belegt und kann heute als erwiesen gelten, die Problematik liegt jedoch in der Frage, was diese Theorie *praktisch* bietet.

Die entscheidende Frage, ob bei Berücksichtigung aller für den Patienten relevanten oder in der Praxis sichtbaren erwünschten und unerwünschten Auswirkungen ein Cholesterinscreening und eine Hypercholesterinämiebehandlung einen „Nettonutzen“ aufweisen, wird deshalb fast nie gestellt und beantwortet. Bei einer kritischen Analyse ist der Nutzen eines Massenscreenings denn auch eher fragwürdig, und ein Gesamtnutzen ist nicht belegt (vgl. [28]).

Die Problematik und Aussagekraft von Cholesteringrenzwerten

Die geringe praktische Bedeutung von Cholesteringrenzwerten ergibt sich schon, wenn man sich wieder einmal daran erinnert, daß *die meisten Infarkte bei Menschen mit normalem Cholesterinspiegel* auftreten und daß ein unbehandelter hoher Cholesterinspiegel noch lange nicht zwingend zu einem Infarkt führen muß. Dieses praktische Dilemma wird in Abb. 1 verdeutlicht.

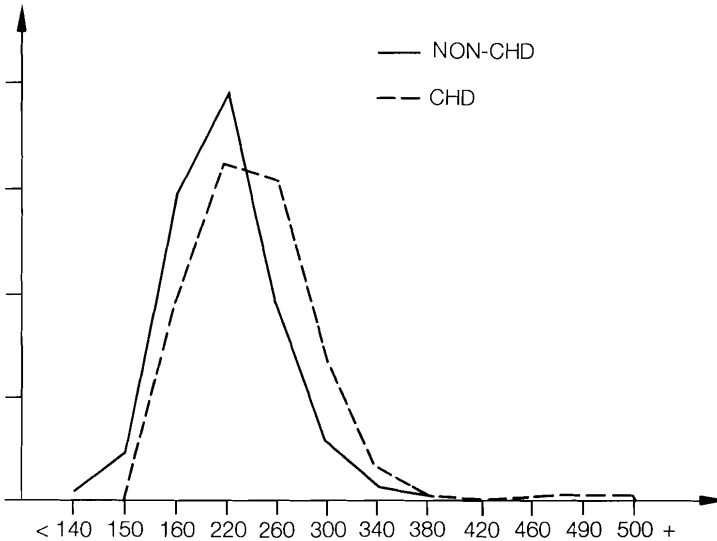


Abb. 1. Verteilung der Cholesterinwerte bei 30- bis 49jährigen Männern, die in den folgenden 16 Jahren infarktfrei (*Non-CHD*) blieben bzw. einen Infarkt (*CHD*) erlitten. (Framingham-Studie [15])

Was wir recht genau voraussagen können, sind *Gruppenrisiken*. So werden innerhalb von 6 Jahren von einer Gruppe von 100 nichtrauchenden, normotonen 50jährigen Männern mit einem Cholesterinwert von beispielsweise 7,3 mmol/l (285 mg/dl) 6 einen Infarkt erleiden, von 100 nichtrauchenden normotonen 50jährigen Männern mit einem Cholesterinwert von 5,4 mmol/l (210 mg/dl) werden 4 einen Infarkt erleiden (vgl. [1]). 94 der Männer mit hohem bzw. 96 der Männer mit normalem Cholesterinwert werden somit infarktfrei bleiben. Welche der Männer im *Individualfall* infarktgefährdet sind, läßt sich anhand des immerhin deutlich unterschiedlichen Cholesterinspiegels jedoch überhaupt nicht voraussagen. Wenn man also etwas einigermaßen Vernünftiges über den Gesundheitszustand ganzer Gruppen bzw. Bevölkerungen mit hohem oder tiefem Durchschnittscholesterinwert aussagen kann (in unserem Beispiel hätte die eine Gruppe eine 50 % höhere Infarktinzidenz), so enthält diese Aussage im Individualfall fast nur Belangloses: Im Individualfall ist es doch praktisch ungefähr das gleiche, ob die Chance, infarktfrei zu bleiben, 96 oder 94 % bzw. das Infarktrisiko 6 oder 4 % beträgt.

Wie schwierig und willkürlich generelle Grenzwertfestlegungen bleiben, kann anhand der Aussagekraft solcher Grenzwerte dargelegt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Cholesterin als Infarktprädiktor. (Pooling Project, 10 Jahre Follow-up [28])

Grenzwert		Spezifität [%]	PPV [%]	Sensitivität [%]	NPV [%]
[mmol/l]	[mg/dl]				
7,7	300	92,1	13,6	14,8	92,8
7,1	275	83,5	12,5	28,2	93,3
6,5	250	69,2	11,7	48,5	94,1
5,8	225	55,8	11,4	68,0	95,4
5,2	200	25,3	8,6	83,5	94,8
4,5	175	9,5	8,1	94,6	95,5

PPV „positive predictive value“: Infarktisiko der mit dem entsprechenden Grenzwert definierten Hypercholesterinämiker.

NPV „negative predictive value“: Chance der Infarktfreiheit bei mit dem entsprechenden Grenzwert definierten Normcholesterinämikern.

Setzen wir als Grenzwert beispielsweise 6,5 mmol/l (250 mg/dl) fest, so erzielen wir eine *Spezifität* von rund 70 % in der Voraussage eines künftigen Infarktereignisses. Dies bedeutet, daß 70 % der Infarktfreien richtig als risikofrei klassifiziert worden sind, 30 % aller Infarktfreien werden zu „Risikopatienten“. Würden wir den Grenzwert auf 5,2 mmol/l (200 mg/dl) festlegen, so betrüge die Spezifität 25 %, d. h. nur noch 25 % der Infarktfreien würden richtig als risikofrei klassifiziert, 75 % aller Infarktfreien würden zu „Risikopatienten“. Je tiefer der Grenzwert, um so größer wird der Anteil der Bevölkerung, welcher fälschlich und unnötig zu Risikopatienten gemacht wird.

Entscheidend für das Individuum ist der *positive Vorhersagewert* („positive predictive value“): Mit einem Grenzwert von 6,5 mmol/l wird bei 12 % der so definierten Hypercholesterinämiker ein Infarkt in den nächsten 10 Jahren korrekt vorausgesagt, mit einem Grenzwert von 5,2 mmol/l ist dies nur noch bei 8 % der Fall. Bei einem Grenzwert von 6,5 mmol/l wird somit bei 88 % der gescreenten Hypercholesterinämiker fälschlich ein Infarktisiko unterstellt, bei einem Grenzwert von 5,2 mmol/l werden 92 % der „Risikopatienten“ *falsch-positiv* klassifiziert.

Bei diesen Daten handelt es sich um Untersuchungen an Männern. Frauen, v. a. in jüngerem Alter, haben bekanntlich bei gleicher Ausprägung der Risikofaktoren ein ca. 50 % geringeres Infarktisiko als Männer (vgl. [1]). Dies bedeutet, daß bei Frauen der positive Vorhersagewert eines Cholesteringrenzwertes noch um die Hälfte reduziert ist. Hinzu kommt, daß eine identische Risikofaktorausprägung bei verschiedenen Völkern mit einem deutlich unterschiedlichen Infarktisiko verbunden ist. So haben Europäer bei gleichen Cholesterinspiegeln, Blutdruckwerten und Nikotinkonsumgewohnheiten nur etwa ein halb so großes Infarktisiko wie US-Amerikaner [16].

Der *negative Vorhersagewert* („negative predictive value“) vermittelt die Wahrscheinlichkeit, bei einem entsprechend „normalen“ Cholesterinwert keinen Infarkt zu erleiden. Wird der Grenzwert mit 6,5 mmol/l festgesetzt, so beträgt diese „Sicherheit“ für einen Normcholesterinämiker 94,1 %, beim Grenzwert 5,2 mmol/l 94,8 %; praktisch besteht hier kein Unterschied.

Die *Sensitivität* bemißt den Anteil der Infarktgefährdeten, der durch einen bestimmten Grenzwert erfaßt wird. Bei einem Grenzwert von 6,5 mmol/l wären dies nicht ganz 5 % der Männer, die einen Infarkt erleiden werden; bei einem Grenzwert von 5,2 mmol/l 84 %. Je tiefer der Grenzwert ist, um so größer wird der Anteil aller prospektiven Infarktpatienten, die als Risikopatienten erfaßt werden.

Als praktische Folgerung läßt sich aus diesen Zahlen herauslesen, daß im Individualfall bei beliebiger Grenzwertfestlegung bis hinauf zu 7,7 mmol/l (300 mg/l) immer ein Risiko von 80–90 % besteht, Risikopatienten fälschlich zu klassifizieren und zu behandeln. Gleichzeitig hat ein als „normal“ klassifiziertes Individuum ein Risiko von wenigstens 4 und höchstens 7 %, einen Infarkt zu erleiden, wie tief oder hoch der Grenzwert (zwischen 4,5 und 7,7 mmol/l) auch festgelegt wird.

Kann man da einen Patienten aufgrund eines – von wem und wie hoch auch immer – festgelegten Grenzwertes mitteilen, er sei infarktgefährdet und deshalb behandlungsbedürftig bzw. „es sei alles in Ordnung“?

Weiter gilt es, unvermeidliche Ungenauigkeiten in der alltäglichen Laborpraxis zu berücksichtigen. Ein Bericht über eine Quote von 10 % Fehlklassifikationen mit dem Reflotronsystm entspricht bereits einer ausgezeichneten und im Alltag kaum realisierbaren Laborgenauigkeit [3]. Eine *zuverlässige Cholesterinbestimmung* ist somit *in der Praxis nicht gegeben*, das Problem einer zuverlässigen Cholesterinbestimmung *nicht gelöst*.

Nicht genug damit: Der individuelle Cholesterinspiegel ist eine so schwankende Größe, daß auch unter konstanter Diät Standardabweichungen vom Mittelwert von 5–10 % die Regel sind [13]. In 95 % der Zeit schwankt der Cholesterinspiegel 10–20 % vom Mittelwert nach oben und unten, gelegentlich (in 5 % der Zeit) sogar noch weiter. Eine Studie fand bei Nachbestimmungen innerhalb der nächsten 5 Tage – trotz doppelter Bestimmung im Labor – beträchtliche Unterschiede von über 20 % bei der großen Mehrheit der Probanden; bei 40 % erfolgte eine falsche Risikogruppenzuteilung, bei 10 % ergaben sich gar intraindividuelle „Bewegungen“ von einem Hochrisiko- zu einem Niedrigrisikostatus oder umgekehrt [23]. Dies bedeutet, daß die durch eine Therapie zu erzielenden Cholesterinunterschiede geringer sind als die natürlichen Schwankungen. Andere Autoren, die in einer großen Untersuchung mit nahezu 15 000 Probanden praktisch gleiche Ergebnisse fanden, kommen denn auch zu dem Schluß, daß eine Cholesterinspiegelbestimmung als Therapiekontrolle eine Illusion ist oder sogar irreführend sein kann [30]. Somit können Daten, die auf Bevölkerungsebene noch einigermaßen aussagekräftig und für die Beweisführung der Lipidtheorie geeignet sind, ihre individuelle Aussagekraft praktisch vollständig verlieren.

Risikokonstellationen mehrerer Risikofaktoren

Die individuelle Infarktgefährdung läßt sich schon etwas genauer voraussagen, wenn weitere Risikofaktoren hinzukommen (s. Abb. 2).

So hat z. B. ein 35jähriger Mann mit einem sehr hohen Cholesterinwert (335 mg/dl) und einem gleichzeitig niedrigen Blutdruck das gleiche Infarktisiko (rund 4 ‰ in 8 Jahren) wie ein Mann mit sehr niedrigem Cholesterinwert (185 mg/dl), der jedoch gleichzeitig hypertont ist und eine pathologische Glukosetoleranz aufweist. Hätte letzterer zusätzlich eine Linkshypertrophie im EKG und wäre er Raucher, dann wäre sein Infarktisiko trotz niedrigem Cholesterinwert mehrfach höher als das des ersten mit der schweren Hypercholesterinämie. Während der absolute

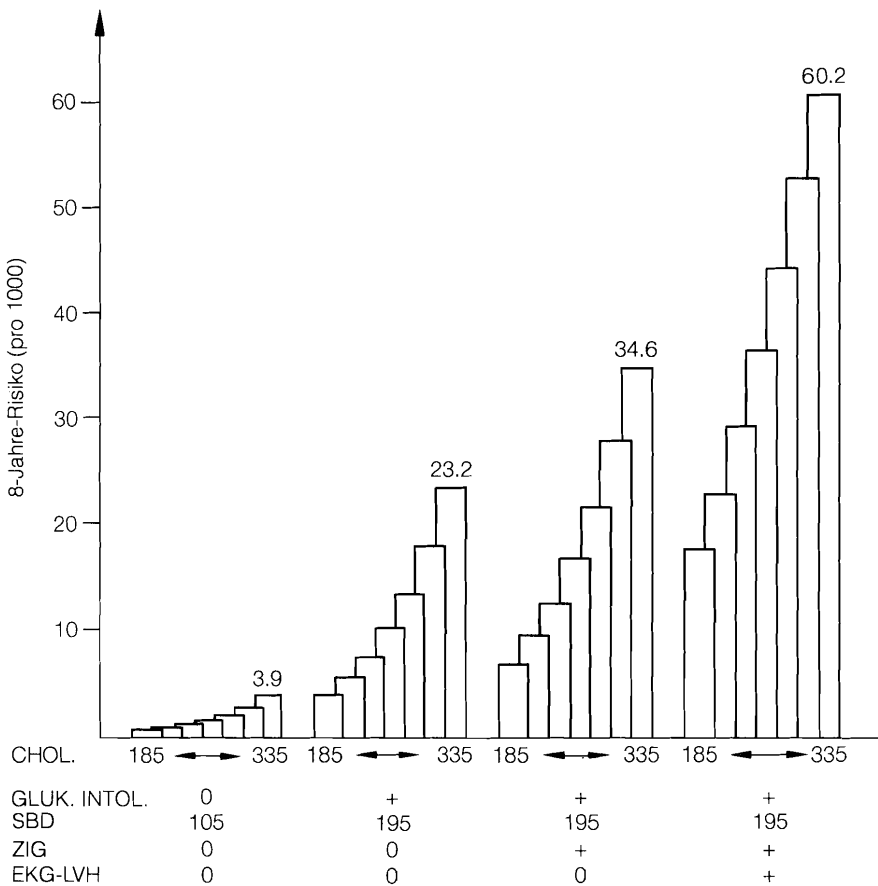


Abb. 2. Kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko in 8 Jahren in Abhängigkeit vom Cholesterinspiegel und von verschiedenen weiteren Risikofaktoren bei 35jährigen Männern. *CHOL.* Cholesterinspiegel; *GLUK. INTOL.* Vorliegen einer pathologischen Glukosetoleranz (0 = nein; + = ja); *SBD* systolischer Blutdruck; *ZIG* Raucher (0 = nein; + = ja); *EKG-LVH* Vorliegen einer Linkshypertrophie im EKG (0 = nein; + = ja). (Framingham-Studie [14])

Risikounterschied zwischen 2 gesunden Männern mit oder ohne Hypercholesterinämie bescheiden ist (etwa 3 ‰) in 8 Jahren zwischen einem Mann mit einem Cholesterinwert von 335 mg/dl und einem mit 185 mg/dl), ist diese Differenz bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren beträchtlich (über 40 ‰ in 8 Jahren, falls Linkshypertrophie, pathologische Glukosetoleranz und Nikotinkonsum vorliegen). Da nach der Lipidtheorie jeder Cholesterinanstieg unabhängig vom Ausgangswert ein Risikoanstieg bedeuten soll, ist ein allgemeingültiger Grenzwert somit gar nicht plausibel. Ein Hypercholesterinämiker ohne andere Risikofaktoren kann durch eine Cholesterinsenkung sein individuelles Risiko weit weniger senken als ein Normcholesterinämiker, welcher gehäuft andere Risikofaktoren aufweist. Bei diesem Normcholesterinämiker könnte eine Cholesterinsenkung deshalb weit mehr bringen als bei einem solchen Hypercholesterinämiker. Das Nebenwirkungsrisiko einer lipidsenkenden Therapie dürfte hingegen bei beiden identisch sein. Somit wäre das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer lipidsenkenden Therapie beim Normcholesterinämiker mit weiteren Risikofaktoren *günstiger* als beim Hypercholesterinämiker ohne weitere Risikofaktoren. Dies zeigt, daß ein genereller Cholesteringrenzwert als Indikation einer Therapiebedürftigkeit nicht rational ist.

Beurteilungsparameter in der Praxis oder was kann die Cholesterinsenkung leisten?

Autoren, die die Theorie der *klinischen Epidemiologie* mitbegründet haben [7], wiesen bereits seit 10 Jahren auf den wichtigen Unterschied zwischen *relativem* und *absolutem Risiko* hin. Dieser Unterschied wird anhand der Ergebnisse der Hyperlipidämie-Behandlung klar.

Heutige Screening- und Behandlungsempfehlungen stützen sich weitgehend auf die Studie der *Lipid Research Clinics* [19] und die *Helsinki Heart Study* [9]. In der ersten Studie erlitten nach 7 Behandlungsjahren von 1900 Probanden in der Placebogruppe 187 einen Herzinfarkt, verglichen mit 155 der 1906 mit Colestyramin Behandelten. Nach 5 Behandlungsjahren erlitten in der Helsinki-Studie 84 von 2030 Probanden in der Placebogruppe einen Herzinfarkt, verglichen mit 56 der 2051 mit Gemfibrozil Behandelten. Somit konnten 1,7 bzw. 1,4 % der behandelten Hypercholesterinämiker im Zeitraum von 7 bzw. 5 Jahren einen Behandlungsnutzen in Form eines verhüteten Infarkts erfahren. Die Chance, ohne Infarkt – sagen wir – die nächsten 5 Jahre zu überleben, erhöht sich also von 93,0 % ohne Behandlung auf 94,2 % (Colestyramin-Studie) bzw. von 95,9 % auf 97,3 % (Gemfibrozil-Studie). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Entscheidet man sich im Einzelfall für eine Behandlung (und damit indirekt auch für ein Screening), so sind die Studienergebnisse in dieser Form, d. h. in *absoluten Risiken*, am aussagekräftigsten. Die oben erwähnten Autoren [7] weisen denn auch darauf hin, daß die beiden unterschiedlichen Parameter *relatives* und *absolutes Risiko* (und gleichermaßen ein absoluter oder relativer Nutzen) grundsätzlich verschiedene Fragestellungen beantworten. Das relative Risiko ist ein Maß für die Strenge eines statistischen Zusammenhangs und damit ein Element für die Beur-

Tabelle 2. Infarktreaktion in den Langzeitstudien zur medikamentösen Cholesterinsenkung

	Durchschnitts- alter (Jahre)	Durchschnittlicher Cholesterin- spiegel	Cholesterin- senkung	Infarkte (alle, inklusive nichttödliche)		Signifikanz
				Inzidenz Kontroll- gruppe	Reduktion relativ absolut	
WHO-Studie (Clofibrat) (n = 10 627)	46	6,5 mmol/l (250 mg/dl)	9 %	7,4 (pro 1000 jährlich)	20 % 1,5 (pro 1000 jährlich)	p = 0,03
Lipid Research Clinics (Colestyramin) (n = 3806)	48	7,5 mmol/l (290 mg/dl)	8,5 % (im Vergleich zu Placebo)	14,1 (pro 1000 jährlich)	17 % 2,4 (pro 1000 jährlich)	p = 0,07 (n.s.)
Helsinki-Studie (Gemfibrozil + Diät) (n = 4081)	47	7,4 mmol/l (289 mg/dl)	9 %	8,2 (pro 1000 jährlich)	34 % 2,8 (pro 1000 jährlich)	p = 0,01
Alle 3 kombiniert (n = 18514)	46,6	6,8 mmol/l (262 mg/dl)	9 %	8,8 (pro 1000 jährlich)	23 % 2,0 (pro 1000 jährlich)	p < 0,01

teilung der ätiologischen bzw. pathogenetischen Bedeutung eines Faktors. Je höher das relative Risiko ist, um so wichtigere ätiologische Bedeutung hat ein Faktor. Das relative Risiko eines Infarkts in bezug auf den Risikofaktor Cholesterin ist zweifellos statistisch signifikant über 1 (d. h. die Infarkthäufigkeit bei Hypercholesterinämikern ist statistisch signifikant größer als bei Normcholesterinämikern), was eine *kontributorische* Rolle des Cholesterins erkennen läßt. Andererseits ist dieses relative Risiko so gering, daß ein erhöhter Cholesterinspiegel weder notwendig noch hinreichend ist für die Entstehung eines Infarkts. Der Risikofaktor Cholesterin unterscheidet sich deshalb auch grundlegend von den *kausalen Faktoren* wie sie z. B. der Vitamin-C-Mangel für die Skorbut darstellen. Während diese Stoffwechselstörung notwendig und hinreichend für eine Skorbutentstehung ist und eine entsprechende einfache Intervention (ausreichend Vitamin C) diese Krankheit vollständig verhindert, trägt das Cholesterin nur geringfügig zur Infarkt-entstehung bei. Ein erhöhter Cholesterinspiegel erklärt denn bekanntermaßen auch nur etwa 20 % der Infarkte. Der größte Teil der Infarkte entsteht immer noch aus unklarer Ursache. Als Maß für die praktische und therapeutische Bedeutung eines Risikofaktors muß deshalb das *absolute Risiko* gelten.

Wenn man sich die Resultate der Lipidsenkerstudien vergegenwärtigt, so stellt sich bei der Nutzenbeurteilung die Frage, ob 1 verhinderter Infarkt allfällige Nebenwirkungen bei 50 10 Jahre lang umsonst Behandelten mehr als aufwiegen kann.

Tatsächlich konnte bisher keine der Langzeituntersuchungen zur Cholesterinsenkung eine Senkung der *Gesammortalität* durch eine Hypercholesterinämiebehandlung aufzeigen. Im Gegenteil, eine frühere Langzeitstudie mit Verwendung von Clofibrat zeigte gar einen dramatischen *Anstieg der Gesamtmortalität um 44 % unter der Behandlung* [27]. Die Zahl zusätzlicher Todesfälle in der Clofibrat-Gruppe war sogar größer als die Anzahl der verhinderten (meist nichttödlichen) Infarkte.

Auch ein Wirkungsnachweis einer *diätetischen* Cholesterinsenkung bei asymptomatischer Hypercholesterinämie auf die Infarktrate konnte bislang nicht erbracht werden [8, 31]. Der Cholesteringehalt der Nahrung scheint ein Pseudogesundheitsparameter zu sein. So weiß man inzwischen, daß z. B. die cholesterinarme Margarine eine Lipidzusammensetzung aufweist, die nach heutigem Wissen ungünstiger als die von Butter sein dürfte [21]. Im Unterschied zur unsicheren Rolle des Nahrungscholesterins existieren epidemiologisch härtere Daten, die auf eine günstige Rolle einer faserreichen und fischreichen Diät hinweisen [10, 17, 18, 24].

Die Wirkung einer Cholesterinsenkung auf die Infarktrate bei Frauen sowie bei den über 60jährigen ist ebensowenig belegt [6, 31]. Mit zunehmendem Alter überleben diejenigen infarktfrei, bei denen ein hoher Cholesterinwert offenbar kein individuelles Risiko darstellt. Damit findet eine Selektion dieser sog. „Escaper“ statt.

Eine Extrapolation der Ergebnisse von Studien an Männern mittleren Alters auf andere Gruppen scheint deshalb nicht zulässig.

Unerwünschte Auswirkungen des Cholesterinscreenings

Obwohl die Studienpopulation der 3 Langzeituntersuchungen insgesamt 18 500 Probanden ausmachte und 9300 davon „gegen zu hohes Cholesterin“ behandelt wurden (in rund 52 000 Behandlungsjahren), ist eine statistisch signifikante Senkung der *Infarktsterblichkeit* (auch in einer gepoolten Analyse) ausgeblieben (Tabelle 3).

Tabelle 3. Kombinierte Analyse der Lipidstudien

	3 Studien gepoolt ^a		2 Studien gepoolt ^b	
	Veränderung	Signifikanz	Veränderung	Signifikanz
Infarkt mortalität	16 % Senkung	p = 0,24	28 % Senkung	p = 0,10
Nichtinfarkt- mortalität	54 % Anstieg	p < 0,01	34 % Anstieg	p = 0,12
Gesamt mortalität	20 % Anstieg	p = 0,06	1 % Senkung	p > 0,5

^a Alle 3 erwähnten Studien (s. Tabelle 2).

^b Gemfibrozil-Studie + Cholestyramin-Studie.

Selbst ohne Einbezug der „ungünstigen“ Clofibrat-Studie ist festzustellen, daß der Reduktion der Infarkt mortalität um 28 % ein ebenso deutlicher Anstieg der übrigen Todesfälle um 34 % gegenübersteht. Beide Beobachtungen beruhen auf einem etwa identischen statistischen Vertrauen ($p = 0,10$ bzw. $0,12$).

Eine detaillierte Analyse der Clofibrat-Studie zeigt bisher wenig beachtete Resultate: Während der aktiven Studiendauer war die Mortalität unter Clofibrat 44 % höher (5,7 zu 4,0 pro 1000 und Jahr), in der Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung fand hingegen wieder ein Angleich an die Mortalität in der Kontrollgruppe statt (Tabelle 4).

Wenn in einem kontrollierten Experiment ein zugeführter Studienfaktor mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, nach Wegnahme des Faktors die Mortalität sich der Kontrolle jedoch wieder angleicht, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine kausale Rolle dieses Faktors gegeben. Praktisch alle klinisch-epidemiologischen Kausalitätskriterien sind erfüllt [26]. Zudem wurde eine erhöhte Mortalität unter Clofibrat auch in anderen Studien beobachtet [5,22].

Die neuen Reduktasemmer zeigen zwar stärker cholesterinsenkende Eigenschaften als die Fibrate und Ionenaustauschharze, die Wirkung auf Infarkt- und Gesamt mortalität in Langzeitstudien ist jedoch überhaupt nicht untersucht. Ob sich diese neuen Substanzen, die häufig zu Leberenzym-Anstiegen führen, günstiger als Clofibrat verhalten, läßt sich heute noch nicht voraussagen.

Hinzu kommen noch weitere mögliche Mortalitätseffekte einer Lipidtherapie: Aufgrund neuer, qualitativ guter Studien ist z. B. die Beziehung zwischen einem niedrigen Cholesterinwert und einer erhöhten Krebsrate noch immer ein seriöses Argument [14]. In einer kürzlich erschienen Metanalyse ist ebenfalls auf den

Tabelle 4. Mortalitätsentwicklung in der WHO-Clofibrat-Studie (jeweils altersstandardisiert, pro 1000 pro Jahr)

	Studienphase (5,3 Jahre)	Nachbeobachtungsphase					Gesamt (13,2 Jahre)	
		0–2 Jahre	2–4 Jahre	4–6 Jahre	6–8 Jahre	8–11 Jahre		Gesamt
1. Gesamtmortalität								
Clofibrat	5,7 <u>1,13 – 1,81^a</u>	8,8 0,73–1,28	9,1 0,82–1,46	9,7 0,80–1,39	10,4 0,89–1,17	11,4 0,72–1,17	9,7 0,91–1,18	8,6 0,98–1,21
Placebo	4,0	9,2	8,3	9,2	8,9	12,5	9,4	7,9
2. Infarktmortalität								
Clofibrat	1,5 0,61–1,41	4,0 0,71–1,08	3,6 0,76–1,95	4,7 0,73–1,61	4,7 0,73–1,61	5,7 0,61–1,20	4,4 0,87–1,31	3,6 0,86–1,22
Placebo	1,6	3,7	2,9	4,3	4,3	6,7	4,2	3,5
3. Mortalität ohne Infarkt								
Clofibrat	4,2 <u>1,31 – 2,37</u>	4,8 0,60–1,27	5,4 0,70–1,45	5,0 0,69–1,48	5,7 0,85–1,80	5,8 0,74–1,52	5,3 0,84–1,21	5,0 0,98–1,32
Placebo	2,4	5,5	5,4	4,9	4,6	5,5	5,2	4,4
4. Krebsmortalität								
Clofibrat	1,9 <u>1,03 – 2,42</u>	3,2 0,56–1,41	2,9 0,62–1,69	2,1 0,48–1,48	3,2 0,78–2,16	1,5 0,33–1,14	2,6 0,73–1,22	2,4 0,81–1,23
Placebo	1,2	3,6	2,8	2,5	2,5	2,5	2,4	2,4

^a 95 %-Vertrauensintervalle des relativen Risikos (RR). Das RR ist statistisch signifikant (*unterstrichen*), falls das ganze Intervall entweder über oder unter 1,0 liegt.

Mißerfolg der Cholesterinsenkung in bezug auf die Gesamtsterblichkeit sowie auf die auffällige statistisch signifikante Häufung gewaltsamer Todesfälle in den Behandlungsgruppen und auf mögliche psychologische und neurologische Erklärungen hingewiesen worden [25]. Solche möglichen unerwünschten Mortalitätseffekte sind gering, aber offensichtlich nicht kleiner als die geringe Wirkung der Cholesterinsenkung auf die Infarkt mortalität.

So kann heute aufgrund des inzwischen umfangreichen Datenmaterials festgestellt werden, daß die Behandlung einer asymptomatischen Hypercholesterinämie die Todesrate nicht vermindert, sondern nur die Todesart verändert. Obwohl die Lipidtheorie z. Z. sicher genauer untersucht ist als mögliche Wirkungsmechanismen solcher Nebenwirkungen, sind letztere konsistent zu beobachten. Das gängige Argument der Screeningprotagonisten, der Wirkungsmechanismus solcher Nebenwirkungen sei unklar und die Nebenwirkungen deshalb bedeutungslos, ist wenig überzeugend. Vom Standpunkt eines entweder an einem Infarkt oder an Nebenwirkungen gestorbenen Patienten dürfte es ziemlich unwichtig sein, ob die Medizin den genauen Mechanismus seines Sterbens erklären kann oder nicht.

Direkte, besondere gastrointestinale Nebenwirkungen treten unter allen Lipidsenkern (v. a. bei Behandlungsbeginn) häufig auf, verlieren sich aber oft im Verlauf der Behandlung [4, 9, 19]. Die Fibrate führten in den Langzeitstudien zu einer Verdoppelung der Cholezystektomie rate (gepoolte Analyse: $p < 0,01$); diese Zunahme betrug 1 Fall pro 1000 Behandlungsjahre.

Zahlenmäßig bedeutsamer sind möglicherweise unerwünschte Wirkungen und Befindlichkeitsstörungen durch das Screening selbst. Vom Hypertonescreening ist bekannt, daß allein schon die neue Patientenrolle als Risikofaktorenträger zu einer Verdoppelung des Absentismus führen kann. Bei bis zu 20% der nun in eine Krankheitsrolle geratenen Risikopatienten traten vermehrt Depression und eine diffuse Befindlichkeitsstörung auf [2, 13, 20]. Einem praktischen Arzt sind solche Auswirkungen des Screenings als nicht allzu selten bekannt. Solche „intangible“ Auswirkungen des Cholesterinscreenings sind bisher jedoch kaum untersucht worden. Lediglich eine Studie ist dieser Frage nachgegangen mit dem Ergebnis, daß das betreffende Cholesterinscreeningprogramm zu keinen solchen negativen Auswirkungen führte [11]. Bedeutsam schien dabei allerdings zu sein, daß das Screening von einer Beratung durch psychologisch geschulte Fachleute begleitet war. Daß beispielsweise Übergewichtige einer fachgerechten Beratung bedürfen, ist jedoch unabhängig vom Cholesterinspiegel. Ob ein Screening in der Arztpraxis oder auf dem Marktplatz ohne diese aufwendige Beratung die Befindlichkeit beeinträchtigt, muß mangels Studien offen bleiben.

Schlußfolgerungen und Thesen

Kein Screening der asymptomatischen Hypercholesterinämie

- Eine cholesterinsenkende Behandlung bei symptomloser Hypercholesterinämie verändert lediglich die Krankheits- und Todesart, ohne die Gesamtrate senken zu können.

- Im Screening der asymptomatischen Hypercholesterinämie ist die individuelle Risikoklassifizierung aus Gründen der geringen Spezifität des Cholesterinspiegels und der großen intraindividuellen Schwankungen sowie aus Gründen von Fehlklassifizierungen durch Laborungenauigkeiten praktisch unmöglich.
- Damit führt ein Cholesterinscreening in der gesunden asymptomatischen Bevölkerung lediglich zu einer fehlerhaften Risikostigmatisierung ohne nützliche Konsequenzen.
- Ein Cholesterinscreening in der gesamten unselektionierten Bevölkerung ist demnach wertlos und hat eher unerwünschte Auswirkungen. Ein ungezieltes Screening ist deshalb weder auf dem Marktplatz (Massenscreening) noch in der Arztpraxis („case-finding“) von Vorteil.

Behandlung nur bei hohem Risiko

- Screening ist per definitionem eine individuelle und keine bevölkerungsweite Prävention. Dabei sollen das individuelle Risiko bestimmt und individuelle Maßnahmen ergriffen werden. Entscheidende Beurteilungsparameter im Screening sind deshalb erwünschte und unerwünschte Wirkungen in *absoluten* Risiken (Rate verhinderter Infarkte pro 1000 Behandlungsjahre). Studienergebnisse in relativen Risiken ausgedrückt (Prozent Senkung der Infarktrate) sind für die Nutzensbeurteilung wertlos und irreführend.
- Theoretisch nimmt der absolute Nutzen bei steigendem individuellen Risiko zu; die Nebenwirkungen einer Behandlung bleiben theoretisch pro Individuum gleich. Damit ist eine Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Behandlung bei Hypercholesterinämikern mit manifester koronarer Herzkrankheit oder anderweitigen gleichzeitigen Risikofaktoren anzunehmen. Wenn das durch Nebenwirkungen bedingte Mortalitätsrisiko einer Lipidsenkerbehandlung rund 0,5 Todesfälle in 1000 Behandlungsjahren beträgt (gemäß Beobachtung aus bisherigen Studien), so kann die Gesamtmortalität theoretisch positiv beeinflusst werden, wenn das Infarktodesrisiko bei über 2,5 pro 1000 jährlich liegt. (Eine 20 %ige Senkung entspräche ebenfalls einem Mortalitätsunterschied von 0,5 pro 1000 jährlich).
- Diese theoretischen Überlegungen sind jedoch bisher in Langzeitstudien nicht bestätigt worden. Es liegt lediglich eine ältere, methodisch recht mangelhafte Studie vor: Diese weist jedoch darauf hin, daß das Behandlungsergebnis in einer Hochrisikogruppe mit großenteils vorbestehender koronarer Herzkrankheit günstiger sein könnte.
- Cholesterinbestimmungen in Hochrisikogruppen (v. a. Männer mittleren Alters mit koronarer Herzkrankheit oder mit weiteren Risikofaktoren und einer positiven Familienanamnese) sind sehr wahrscheinlich von Nutzen, weil auch die Senkung eines nur grenzwertigen Cholesterins in dieser Gruppe einen relativ großen absoluten Nutzen erzeugen könnte, der die Nebenwirkungen ziemlich sicher überwiegt.

Ein „case-finding“ in der Arztpraxis ist deshalb sinnvoll, wenn solcherart selektionierte Cholesterinbestimmungen vorgenommen werden.

- Die Erarbeitung von Screening- bzw. Case-finding-Strategien nach Kriterien von absoluten Risiken (und damit des positiven Vorhersagewertes eines Cholesterinspiegels) sollte die heute empfohlene undifferenzierte „Hypercholesterinämie“-bestimmung und -behandlung ersetzen. Weitere entsprechende Langzeitstudien sind erforderlich.

Lipidsenker sind nicht harmlos

- Lipidsenker können ein erhebliches Nebenwirkungspotential aufweisen, das zumindest bei asymptomatischer Hypercholesterinämie die Gesamtmortalität erhöhen kann. Deshalb sind Substanzen, die nicht in kontrollierten Langzeitstudien erprobt wurden, von unsicherem Nutzen und potentiell gefährlich.
- Bisher zeigten sich nur Colestyramin und Gemfibrozil in Langzeitstudien als einigermaßen sicher: Sie erhöhten zwar die Nichtinfarkt mortalität genauso wie sie die Infarkt mortalität senkten, führten jedoch immerhin zu keiner Zunahme der Gesamtsterblichkeit.

Gemfibrozil ist v. a. für die Hypertriglyzeridämie Typ IIb geeignet, für Typ IIa kommen in erster Linie Ionenaustauschharze in Frage.

- Andere „unsichere“ Fibrate und Reduktasehemmer sollten nicht oder nur mit größter Zurückhaltung verwendet werden.

Diät ist eine wenig wirksame Alternative

- So schön die Idee einer nebenwirkungsfreien Diät als Ersatz für die medikamentöse Cholesterinsenkung wäre, so sicher wissen wir heute, daß eine cholesterinsenkende Diät als Prophylaxe wirkungslos ist. Nur für Hochrisikogruppen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung besteht wahrscheinlich ein schwacher Nutzen der Diät.
- Der Cholesteringehalt der Nahrung ist ein weitgehend wertloser Parameter. Früher wegen ihres geringen Cholesteringehalts als „präventiv“ erklärte Nahrungsmittel (Margarine) sind nach neuen Erkenntnissen ungünstig zusammengesetzt. Biochemische Spekulationen können epidemiologische Langzeitstudien über Nutzen und unerwünschte Auswirkungen von Diätveränderungen nicht ersetzen. Was für das Herz gut sein soll, könnte zudem für andere Organe nachteilig sein.
- Eine Cholesterinbestimmung als Grundlage und Kontrollinstrument von Diät-Empfehlungen ist nicht rational. Gewisse allgemeine Diät-Empfehlungen (kalorisch angepaßt, faserreich) müssen nicht von einer Cholesterinspiegelbestimmung abhängig gemacht werden.

Literatur

1. American Heart Association (1973) Coronary risk. Handbook
2. Bloom JR, Monterossa S (1981) Hypertensive labelling and sense of well-being. *Am J Public Helth* 71: 1228–1232
3. Broughton PM, Bullock DG, Cramb R (1990) Improving the quality of plasma cholesterol measurements in primary case. *Scand J Clin Lab Invest [Suppl]* 198: 43–48
4. Committee of Principal Investigators (1984) WHO trial on primary prevention of IHD with clofibrat to lower serum cholesterol: Final mortality follow-up. *Lancet* II: 600–604
5. Coronary Drug Project Research Group (1975) Clofibrate and niacin in CHD. *JAMA* 231: 360–381
6. Dorr AE, Gundersen K, Schneider Jr JC, Spencer TW, Martin WB (1978) Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients – effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 31: 5–14
7. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH (1982) *Clinical epidemiology: the essentials*. Williams & Wilkins, Baltimore London
8. Frantz ID, Daxson EA, Ashman PL et al. (1989) Test of effect or lipid-lowering by diet of cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis* 9: 129–135
9. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. (1987) Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317: 1237–1245
10. Gordon T, Kagan A, Garcia Palmiori M et al. (1981) Diet and its relation to CHD and deaths in three populations. *Circulation* 63: 500–515
11. Havas S, Reisman J, Hsu L, Koumjian L (1991) Does cholesterol screening result in negative labelling effects? *Arch Intern Med* 151: 113–119
12. Haynes RB, Sackett DL, Tylor DW, Gibson ES, Johnson AL (1978) Increased absenteeism from work after detection and labelling of hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 299:741–744
13. Hegsted DM, Nicolosi RJ (1987) Individual variation in serum cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci* 84: 6259–6261
14. Isles CG, Hole DJ, Gillis CR et al. (1989) Plasma cholesterol, coronary heart disease, and cancer in the Renfrew and Paisley survey. *Br Med J* 298: 920–924
15. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T (1979) Cholesterol in the prediction of arteriosclerotic heart disease. New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 90: 1985–1991
16. Keys A, Aravanis C, Blackburn H et al. (1972) Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation* 45: 815–828
17. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne CC (1982) Dietary fibre and 10-year mortality from CHD, cancer, and all causes. *Lancet* II: 518–522
18. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne CC (1985) The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from CHD. *N Eng J Med* 312: 1205–1209
19. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention (1984) Trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251: 351–364
20. Macdonald LA, Sackett DL, Haynes RB et al. (1984) Labelling in hypertension: a review of the behavioural and psychological consequences. *J Dis* 37: 933–942
21. Mensink RP, Katan MB (1990) Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 323: 439–445
22. Miettinen TA, Huttunen JK, Nankkarinen V et al. (1985) Multifactorial primary prevention of cardiovascular disease in middle-aged men: Risk factor changes, incidence, and mortality. *JAMA* 254: 2097–2102
23. Mogadam M, Ahmed SW, Mensch AH, Godwin ID (1990) Within-person fluctuations of serum cholesterol and lipoproteins. *Arch Intern Med* 150: 1645–1648
24. Morris JN (1977) Diet and heart: A postscript. *Br Med J* II: 1307–1314

25. Muldoon MF, Manuck JB, Matthews KA (1990) Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 301 : 309–314
26. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P (1985) *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. Little, Brown & Company, Boston Toronto
27. Schmidt J (1987) Risiko und Nutzen einer Behandlung: das Beispiel Clofibrat. *Schweiz Med Wochenschr* 117 : 773–776
28. Schmidt JG (1990) Wie sinnvoll ist ein Cholesterin-Screening? *Z Allg Med* 66 : 789–794
29. Stamler J (1987) Lifestyle, major risk factors, proof and public policy. *Circulation* 58 : 3–19
30. Thompson SG, Pocock SJ (1990) The variability of serum cholesterol measurements: implications for screening and monitoring. *J Clin Epidemiol* 43 : 783–789
31. The Toronto Working Group on Cholesterol Policy (1990) Asymptomatic hypercholesterolemia: a clinical policy review. *J Clin Epidemiol* 43 : 1028–1121