

## **V. Screeninguntersuchungen und Präventivmaßnahmen zur Verhinderung der koronaren Herzkrankheit**

Die koronare Herzerkrankung gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland (Daten des Statistischen Bundesamtes für 1999). Etwa 21 % der Deutschen versterben an akuten oder chronischen Folgen einer Herzkranzgefäßverengung. Alle kardiovaskulären Erkrankungen zusammengenommen machen rund 50 % der Todesursachen aus. Auch weltweit steht die koronare Herzerkrankung (KHK) an der Spitze der häufigsten Todesursachen [Murray & Lopez, 1996]. Nach den Daten des Bundes-Gesundheitssurveys lebten 1997/98 in Deutschland ca. 1,45 Millionen Menschen zwischen 30 und 79 Jahren, die bereits mindestens einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Etwa 5 % der Berentungen wegen Erwerbs- und Berufsunfähigkeit erfolgten 1998 wegen akuter oder chronischer Formen der KHK.

Neben Alter und Geschlecht gelten als Risikofaktoren für die KHK: familiäre Disposition, Fettstoffwechselstörungen (vor allem erhöhtes LDL- und niedriges HDL-Cholesterin), Bluthochdruck, Diabetes mellitus, stammbetonte Adipositas, Bewegungsmangel und Nikotinkonsum [Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention, 1998]. Für ca. 80% der KHK-Fälle sind jedoch die Hypercholesterinämie, der arterielle Hypertonus und Nikotinkonsum verantwortlich [Emberson, Whincup, Morris et al., 2003].

Hinsichtlich der Prävention der koronaren Herzerkrankung wird zwischen primär und sekundärpräventiven Maßnahmen als auch zwischen medikamentösen und verschiedenen nicht-pharmakologischen Interventionen unterschieden. In den verschiedenen Stellungnahmen wird der breite Einsatz cholesterinsenkender Medikamente zur Primärprävention der koronaren Herzerkrankung kontrovers diskutiert. Die Wirksamkeit einer auf medikamentöser Cholesterinsenkung beruhenden Primärprävention ist belegt [Shepherd, Cobbe, Ford et al., 1995]. Man muss jedoch darauf hinweisen, dass sich der Nutzen für den Einzelnen nicht vorhersagen lässt. Hieraus ergibt sich bei undifferenzierter Verordnung von Lipidsenkern, auch wegen der u.U. auftretenden Nebenwirkungen, eine Über- bzw. Fehlversorgung. Primärprävention ist zudem nicht Gegenstand der vertragsärztlichen Versorgung. Man muss insgesamt davon ausgehen, dass eine Unterversorgung mit Cholesterinsenkern in der Primärprävention besteht. Auf jeden Fall sollte eine sorgfältige individuelle Risikostratifikation der Verordnung lipidregulierender Medikamente vorangehen. Ein solches Procedere wird noch zu selten in der Praxis angewandt. Hochrisikopatienten werden häufig zu spät identifiziert, obwohl Sie bei frühzeitiger Diagnosestellung einer effektiven Prävention zugeführt werden könnten. Das Fehlen eines nationalen

Präventionsprogrammes zur Verhinderung kardiovaskulärer Erkrankungen wiegt hier besonders schwer. Darüber hinaus bestehen deutliche Mängel in der nicht-pharmakologischen Primär- und Sekundärprävention. Vorbeugende Maßnahmen, die sich an einem ganzheitlichen Gesundheitsverständnis bzw. an den epidemiologischen Erkenntnissen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos der Bevölkerung durch Beeinflussung des Lebensstils (hinsichtlich Ernährung, Rauchverhalten, Bewegung, etc.) orientieren, werden zu selten durchgeführt, obwohl deren Wirksamkeit belegt ist [Pitsavos, Panagiotakos, Chrysohoou et al., 2002]. Neben der unzulänglichen sekundärpräventiven Pharmakotherapie ist dies ein Grund für vermeidbare Fälle kardialer Zweitereignisse. Prinzipiell beeinflussbare Risikofaktoren der KHK (Bluthochdruck, Rauchen, Übergewicht, Hypercholesterinämie) sind sechs Monate nach einem Krankenhausaufenthalt wegen eines kardialen Ereignisses nur bei einem Fünftel der Patienten leitliniengerecht behandelt. Möglichst frühzeitig bereits im Kindesalter sollten Risikofaktoren erfasst, Präventionsprogramme an Schulen implementiert und Gruppen mit steigendem KHK-Risiko flächendeckend bei vorbeugenden Maßnahmen besonders berücksichtigt werden. Die präventive Versorgung sollte dabei evidenzbasierten Leitlinien folgen.

Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle und oft zur Zeit der Diagnosestellung bereits generalisierte Krankheit. Daher bedarf es zunächst einer Gesamtbeurteilung des vorliegenden Risikoprofiles. Das Risikofaktoren-Konzept zielt auf die „ganzheitliche“ Behandlung von Patienten und nicht nur von Lipidwerten. Je höher das absolute Gesamtrisiko und die mögliche absolute Risikoreduktion, desto konsequenter sollen nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien eingesetzt und eine Risikoreduktion angestrebt werden.

Werden Patienten mit Fettstoffwechselstörungen identifiziert, so ist neben einer Stammbaumanalyse, eine Untersuchung des Lipidprofils möglichst aller Familienangehörigen dringend zu empfehlen, wie sie z. B. im Rahmen des MedPed-Projektes (Make Early Diagnosis - Prevent Early Death) [[www.medped.org](http://www.medped.org)] durchgeführt wird. Das Ziel dieses von der WHO geförderten Projektes ist die frühzeitige Erkennung und präventive Behandlung bei Familienangehörigen, die von der familiären Hypercholesterinämie betroffen sind. Dieses Projekt eröffnet erstmals die Möglichkeit, langfristig die von der Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft empfohlenen Individualstrategie zur Reduktion von Mortalität und Morbidität zu realisieren. Diese Strategie der Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft verfolgt das Ziel, durch definierte klinische Untersuchungen Hochrisikopatienten zu identifizieren und einem individuellen Behandlungskonzept zuzuführen. Dadurch ist es weiterhin möglich, klinische und genetische Daten zusammenzuführen, Fragen der

Ausprägung eines Phänotyps bei bekanntem Genotyp zu beantworten und die Ergebnisse für weitere Präventionsstudien von Hochrisikopatienten zu analysieren. Das Ziel der beteiligten Zentren des MedPed-Projektes ist die Einführung der Erfassung der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse als Routinemethode. Die gewonnenen Kenntnisse über die Interaktion der Risikofaktoren sollen darüber hinaus die Notwendigkeit der gezielten Therapie überzeugend darstellen und durch Qualitätszirkel an die Ärzteschaft weitergegeben werden. Eine frühzeitige Erkennung und adäquate Behandlung von Risikopatienten kann deren kardiovaskuläre Prognose deutlich verbessern und dadurch die Prävalenz der Atherosklerose senken.

### **V.1 Zur Problematik von Screeninguntersuchungen und Präventiv-Therapien**

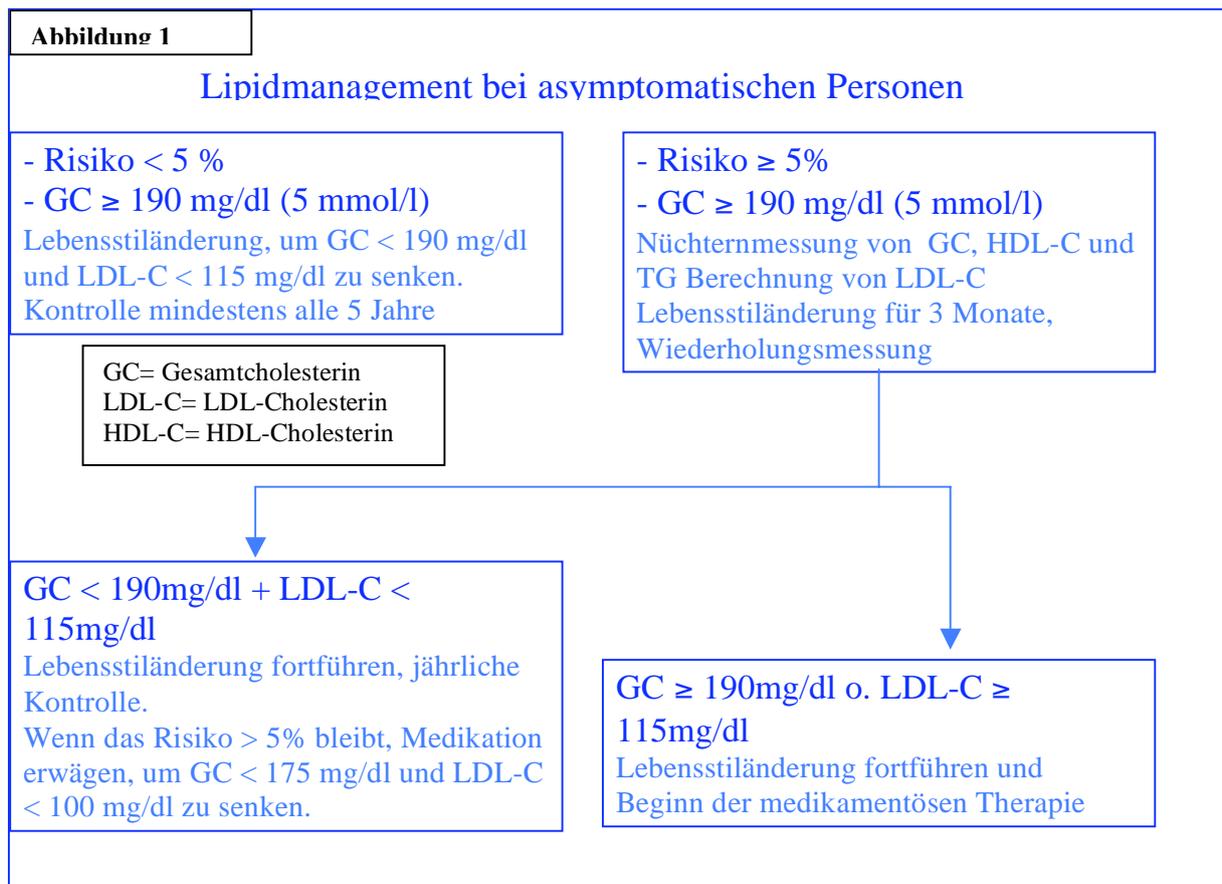
Der Sinn eines Screenings liegt darin begründet, Anlage- oder Krankheitsträger zu identifizieren und bei Bedarf einer adäquaten Therapie zuzuführen. Im Bereich der Fettstoffwechselstörungen liegen gut etablierte Therapieoptionen vor, deren Wirksamkeit überwiegend durch große randomisierte Studien belegt werden konnte [Thomas & Steinhagen 2001]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit erhöhten Cholesterinspiegeln aber auch für Patienten, die ein erhöhtes Risikoprofil für kardio-vaskuläre Erkrankungen aufweisen. Eine Ausnahme bilden Personen mit Hyperlipoproteinämie(a). Hier gibt es bisher keine etablierte Therapieoption. Weder diätetische Maßnahmen [Tholstrup, Marckmann, Vessby et al.1995], noch sportliche Aktivität [Holme, Urdal & Anderssen, 1995] oder medikamentöse Therapieansätze [Thomas, 2003] konnten sich für den klinischen Gebrauch durchsetzen. Durch ein Lipidscreening bezüglich einer Hyperlipoproteinämie(a) können die betroffenen Patienten auf ihr erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten aufmerksam gemacht werden. Auch wenn sich Lipoprotein(a) nicht direkt beeinflussen lässt, kann das individuelle Risiko durch Optimierung anderer Risikofaktoren (Hypertonus, Rauchen etc.) und Schulung hinsichtlich einer Lebensstiländerung, gesenkt werden. Um die Erfolgsaussichten der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zu verbessern, haben die Fachgesellschaften und die WHO kürzlich die Normgrenzen für Risikofaktoren herabgesetzt [z.B. EAS-Guidelines; NCEP-Guidelines]. Die Europäischen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Krankheiten sind 2003 aktualisiert worden und weisen einige Unterschiede zu den amerikanischen NCEP-Guidelines auf.

Die Leitlinien empfehlen für die Risikoabschätzung die Verwendung des SCORE-System (Systematic Coronary Risk Evaluation). Dieses basiert auf großen prospektiven europäischen

Studien und sagt jede Art von tödlichen atherosklerotischen Endpunkten über eine 10-Jahresperiode voraus. Folgende Risikofaktoren sind in das SCORE-System integriert: Geschlecht, Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck und Cholesterin oder Cholesterin/HDL-Ratio.

Da SCORE tödliche Ereignisse vorhersagt, wird der Grenzwert mit  $\geq 5\%$  definiert, anstelle der 20% in der Vorversion bei einem gemischten kardialen Endpunkt. Es werden Niedrig- und Hochrisikokoländer (Deutschland) unterschieden.

Im Unterschied zu den Vorversionen wird nicht mehr nur die KHK betrachtet, sondern es werden alle kardiovaskulären Krankheiten (CVD) einbezogen und es werden explizit klinische Prioritäten gesetzt, d.h. Patienten mit CVD oder mit hohem individuellen Risiko. Das individuelle Risiko kann mit Hilfe der sogenannten Qualifier (risikomodifizierende Faktoren) beurteilt werden. Dazu gehören: präklinische Atherosklerose, ausgeprägte Familienanamnese für frühzeitige CVD, niedriges HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride, gestörte Glukosetoleranz und erhöhtes CRP, Fibrinogen, Homozystein, ApoB und Lp(a).



Als Hochrisikopatienten für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis gelten Patienten mit:

1.) bekannter KHK und 2.) asymptomatische Personen mit multiplen Risikofaktoren, die zu einem 10-Jahresrisiko  $\geq 5\%$  führen, Diabetes Typ 2 und Typ 1 mit Mikroalbuminurie oder

deutlich erhöhten einzelnen Risikofaktoren (GC  $\geq$  8 mmol ( $\geq$  320 mg/dl), LDL-C  $\geq$  6 mmol/l (240 mg/dl), RR  $\geq$  180/110 mmHg).

Grundsätzlich sollten GC  $<$  5 mmol/l ( $<$  190 mg/dl) und LDL-C  $<$  3 mmol/l ( $<$  115 mg/dl) liegen.

Bei Patienten mit CVD oder Diabetes sollen die Behandlungsziele niedriger liegen: GC  $<$  4,5 mmol/l (175 mg/dl) und LDL-C  $<$  2,5 mmol/l ( $<$  100 mg/dl). Ein HDL-C  $<$  1,0 mmol/l ( $<$  40 mg/dl) bei Männern und  $<$  1,2 mmol/l ( $<$  46 mg/dl) bei Frauen und Nüchtern-Triglyzeride  $>$  1,7 mmol/l ( $>$ 150 mg/dl) gelten als Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

[www.eurheartj.org]

Die Folge ist eine deutliche Zunahme des Bevölkerungsanteils, für den eine Therapie empfohlen wird. Die Senkung der Normgrenzen gründet sich auf epidemiologische Analysen. Die notwendigen Wirksamkeitsnachweise für die Behandlungsempfehlungen durch randomisiert kontrollierte Studien fehlen. Für einige der an den früher üblichen, höheren Zielgrenzen ausgerichteten Behandlungen wurden Wirkungsnachweise erbracht. Aber selbst wenn für eine Präventiv-Intervention ein positiver Wirksamkeitsnachweis vorliegt, gilt: Der Nutzen für den Einzelnen wird mit der Absenkung der Interventionsschwelle immer geringer. Je geringer das Ausgangsrisiko, umso unwahrscheinlicher ist ein möglicher Nutzen der Intervention für den Einzelnen und umso ungünstiger das Verhältnis zwischen Nutzen einerseits und Schaden und Aufwand andererseits.

Resümee und Folgen für die vorliegende Arbeit: Bei der Empfehlung von Präventivtherapien geht es zumeist um marginale Wahrscheinlichkeitsverschiebungen für patientenrelevante Endpunkte (etwa eine weitergehende Risiko-Verminderung von Folgeschäden bei zusätzlichem Behandlungsaufwand und steigendem Nebenwirkungs-Risiko). Es muss dem Patienten vorbehalten bleiben, ob er sich unter Kenntnis dieser Gesichtspunkte für eine derartige Therapie-Intensivierung entscheidet. Der Therapie-Erfolg kann nur daran gemessen werden, in welchem Ausmaß das von dem Patienten aufgrund einer informierten Entscheidung definierte Therapieziel erreicht wird. Dabei wird der Nachweis darüber, dass dem Patienten tatsächlich durch den Therapeuten eine informierte Entscheidung ermöglicht wurde, in Zukunft mehr und mehr ein wesentliches Kriterium für ärztliche Leistung darstellen. Diese informierte Entscheidung kann durch eine einzelne Laboranalyse und Abschätzung weiterer Risikofaktoren kaum geleistet werden. Jedem Angehörigen werden im Rahmen des vorgestellten Projektes die Laboranalysen per Brief übermittelt. In diesem Schreiben wird eine vereinfachte Einschätzung des individuellen Risikos vorgenommen, die jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erfüllen kann. Dadurch wird zumindest erreicht,

dass die Betroffenen auf ihr potentiell Risiko hingewiesen werden. Im nächsten Schritt sollte über den Hausarzt eine detaillierte Analyse des Risikoprofils erfolgen, um dann eine entsprechende Beratung und Therapie einzuleiten.

Schaut man sich jedoch die Ergebnisse zur Behandlungsqualität bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen an, so muss damit gerechnet werden, dass nur ein Teil der an diesem Projekt teilnehmenden Personen tatsächlich von dem Risikoscreening profitiert (März, Wollschläger, Klein et al., 1999).