

Aktualisierte Hinweise zur Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit

1 Differenzierung bekannt

Leider wird in der Übersicht mit keinem Wort auf die Bedeutung der inzwischen allgemein zugänglichen Differenzierung des Apolipoproteidmusters eingegangen.

Dabei ist hinlänglich bekannt, daß es sich bei HDL um ein Gemisch dreier HDL-Subklassen unterschiedlicher Dichte handelt, von welchen nur HDL2 kardioprotektiv zu wirken scheint.

Apolipoproteid-AI-haltige HDL sind zur Neutralisierung von Cholesterin in der Lage, alkoholinduzierte, Apolipoprotein-AII-haltige HDL jedoch nicht.

Auch LDL ist ein diskussionswürdiger Parameter, da die erforderliche Nahrungskarenz erfahrungsgemäß selten eingehalten und die LDL-Konzentration durch Gestagene, Thiaziddiuretika und β -Rezeptorenblocker beeinflusst wird. Letztere verfälschen durch sekundäre Triglyzeriderhöhungen auch

Zu dem Beitrag von
Prof. Dr. med Gerd Assmann

in Heft 46/1993

die mit der Friedewald-Formel erhaltenen Ergebnisse. Apolipoproteid B hingegen unterliegt derlei Einflüssen nicht.

Zahlreiche Studien belegen, daß die Quotienten Cholesterin/Apo AI beziehungsweise Apo B/AI eine bessere Diskriminierung zwischen Patienten mit KHK-Risiko und Gesunden erlauben, als die technisch kritischen Fällungsmethoden für HDL und LDL.

Dr. E. W. Schmidt-Marttila
Chefarzt des Instituts für
Laboratoriumsmedizin am
Städtischen Krankenhaus Rüsselsheim
Postfach 19 63
65409 Rüsselsheim

2 Blutfettwerte nicht an erster Stelle

Der Artikel räumt der Senkung der Blutfette als Modalität der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit einen unangemessen großen Raum ein. Blutfette sind nicht „Risikofaktor Nummer 1“, wie von Assmann behauptet, sondern ein Risikofaktor von vielen, der in seiner Bedeutung anderen, zum Beispiel Familienanamnese oder Hochdruck, unterlegen ist (1, 2). Oberste Priorität in der primären Prävention hat das Weglassen von Noxen, beispielsweise das Zigarettenrauchen (2). Der Einsatz von pharmakologischen Lipidsenkern in der primären Präven-

tion bei Patienten mit nicht exzessiv erhöhten Cholesterinspiegeln (≤ 300 mg/dl) ist nicht gerechtfertigt. Dies hat seinen Grund darin, daß in allen darauf angelegten Interventionsstudien die Gesamtmortalität nicht – auch nicht trendweise – gesenkt werden konnte (3). Glücklicherweise handeln in Deutschland die meisten Ärzte entsprechend. Bei der sekundären Prävention hingegen scheint eine lipidsenkende Therapie auch in diesem Bereich vertretbar (3).

Literatur

1. Anonymus: Ischaemic heart disease: risk stratification and intervention. Risk of progression of coronary artery disease. Eur Heart J 1992; 13 Suppl. C C3-C13
2. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Sat-

terfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH: The primary prevention of myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 326: 1406-1416

3. Criqui MH: Cholesterol, primary and secondary prevention, and all-cause mortality. Ann Int Med 1991; 115: 973-976

PD Dr. med. Clemens von Schacky
Medizinische Klinik
Klinikum Innenstadt
der Universität München
Ziemssenstraße 1
80336 München

3 Eine Cholesterin-Senkung ist unphysiologisch

Im März 1991 ist mein Buch „Paradigma Epidemiologie“ erschienen. Das Buch weist an allen erreichbaren Originalzahlen nach: Risikofaktoren sind keine Ursachen und keine Prädiktoren (2). Bisher hat niemand das Buch widerlegt. Dennoch scheint der Autor das Buch nicht zu kennen. Im folgenden wird daher die aktualisierte Entwicklung dargelegt; einige Schwachpunkte der Arbeit werden gestreift.

1. Im Gegensatz zu (1) erwähnt der Autor die Altersabhängigkeit der Cholesterinspiegel unter den „aktualisierten Hinweisen“ nicht mehr.

2. In Tabelle 1 fehlt die Altersdisposition, obwohl sie die einzige genügende und notwendige Bedingung für die Manifestation einer Koronarsklerose ist.

3. Der Autor schafft sich seine eigene Ursachendefinition. Sie lautet zusammengefaßt: die Ursache ist bestimmt

3.1. nach Ausschluß von Zufall, Bias, Confounding durch die Stärke der Beziehung zwischen Risikofaktor und Koronarsklerose, ausgedrückt durch das relative Risiko,

3.2. durch die biologische Plausibilität, das heißt, durch „glaubhafte Mechanismen, die erklären, welchen Beitrag der Risikofaktor zur Pathogenese der Krankheit liefert“.

Dazu ist zu sagen: Die Arbeit enthält eine Fülle von vermengten Effekten zwischen hohem Lebensalter einerseits und erhöhten Werten von Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyziden andererseits. Eine (statistische) Assoziation hat mit Kausalität nichts zu tun. Das relative Risiko ist eine indeterministische Wahrscheinlichkeitsaussage, die für das Individuum YZ nichts besagt. Das Individuum YZ erkrankt entweder an einer Koronarsklerose oder es erkrankt nicht. Plausibilität und Glaubhaftigkeit haben in einer Ursachendefinition nichts zu suchen.

4. Wie schon mehrfach ausgeführt, lautet die rationale Ursachendefinition:

4.1. Wenn A, folgt zwangsläufig B; ein sicheres Ereignis mit der Wahrscheinlichkeit 100 Prozent.

4.2. Wenn A nicht, dann auch kein B; ein unmögliches Ereignis mit der Wahrscheinlichkeit 0 Prozent. Die Ursache ist also deterministisch. Man setze jeden beliebigen Risikofaktor in 4.1. und 4.2. ein; keiner ist eine Ursache.

5. Risiken sind indeterministische Wahrscheinlichkeiten; daher kann man gegen Risiken nicht intervenieren. Das belegen alle bisherigen Interventionsstudien (4). Das letzte Beispiel liefert die Deutsche Herz-Kreislauf Präventionsstudie (DHP) (3). Der Autor behauptet das Gegenteil, ohne es zu begründen. Man erfährt nicht, welche Studien der Autor gelesen, welche er auf Transparenz und Widerspruchsfreiheit überprüft hat.

6. In dem Abschnitt über Sicherheit führt der Autor die „Gegner der Cholesterinsenkung“ ein. Der Autor beschränkt sich auf einige marginale Ergebnisse prospektiver Studien; das eigentliche Problem berührt er nicht.

7. Cholesterin ist lebensnotwendig. Der Bedarf steigt mit dem Lebensalter an, bei Frauen mehr als bei Männern (1, 2). Der Mensch deckt seinen Cholesterinbedarf zu

75 Prozent aus der Nahrung (exogenes Cholesterin). Die Leber bildet die restlichen 25 Prozent (endogenes Cholesterin). Reduziert man die exogene Cholesterinzufuhr, dann muß die Leber mehr endogenes Cholesterin produzieren, um den Bedarf zu decken. Das kann man am „Nationalen Untersuchungssurvey“ der DHP zeigen (3). Der altersabhängige Anstieg der Cholesterinspiegel bleibt erhalten, gleichgültig, ob die Probanden wenig oder reichlich Butter essen. Schließlich hat man schon in der Clofibrat-Studie Störungen im Leber-Gallen-System als häufigste Nebenwirkung beobachtet (4). Darüber hätten wir vom Autor gerne mehr gehört.

8. Soll man nun eine Cholesterin-Senkung bei Gesunden betreiben, bei Gesunden, bei denen man außer einem erhöhten Lipidwert nichts gefunden hat? Ein Nutzen läßt sich dabei nicht nachweisen; wohl aber eine erhebliche Störung des physiologischen Cholesterinstoffwechsels. Darum gilt: „primum nil nocere“!

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Herbert Immich
Sandkamp 9 d
25826 St. Peter-Ording

Schlußwort

Herr Schmidt-Martilla weist zu Recht auf die Notwendigkeit hin, den prädiktiven Wert von Fettstoffwechselfparametern zur Identifikation von Patienten mit hohem koronarem Risiko zu verbessern. Ob dies durch die Bestimmung von Apolipoproteinen oder von HDL-Subklassen möglich ist, bleibt in prospektiven Studien zu untersuchen. Bisher liegen dazu nur die Ergebnisse der „Physicians' Health Study“ vor (Stampfer MJ et al., N Engl J Med 1991; 325: 373–381), in der die Bestimmung von Apolipoprotein A-I und HDL2-Cholesterin keine Verbesserung der Prädiktion durch HDL ergab. Darüber hinaus sind auch genetische Marker Kandidaten für eine verbesserte Prädiktion des koronaren Risikos.

Herr von Schacky schreibt, „Der Artikel... räumt der Senkung der Blutfette... einen unangemessen großen Raum ein.“ und weiter „Blutfette sind... ein Risikofaktor von vielen, der in seiner Bedeutung anderen zum Beispiel dem Hochdruck unterlegen ist.“ und führt als Beleg zwei Arbeiten an. Diese Bewertung kann ich nicht nachvollziehen. Vielmehr wird in den beiden genannten Artikeln festgestellt: Im European Heart Journal 1992; 13: C3–D13: „Hypercholesterolaemia has been identified as one of the most important risk factors for coronary artery disease.“ (Seite C3) und „... the efficacy of antihypertensive treatment in lowering the rate of Ischaemic Heart Disease (IDH) mortality and the rate of non-fatal myocardial infarction, in primary prevention long-term controlled trials has yet to be clearly demonstrated. Findings on the treatment of hypertension in the secondary prevention of IHD are limited.“ (Seite C6)

Im New England Journal of Medicine 1992; 326: 1406–1416 lauten die Einschätzungen: „Basic Research and evidence from observational studies and clinical trials have shown such a consistent positive relation between the serum cholesterol level and the risk of heart disease that the association has been judged to be causal by the National Heart, Lung, and Blood Institute.“ (Seite 1407) und „... in severe hypertension (diastolic blood pressure, ≥ 115 mm Hg), benefits of drug therapy have been reported in the primary prevention of stroke and myocardial infarction. For mild-to-moderate hypertension (diastolic blood pressure, 90 to 114 mm Hg), data from individual randomized trials demonstrate that drug therapy reduces the incidence of stroke, but possible benefits regarding coronary disease remain controversial.“ (Seite 1409).

Auf Seite A₁ 3059 des Artikels wird konstatiert „Die neuen Vorschläge weisen ausdrücklich darauf hin, daß für eine effektive Prävention allen beeinflussbaren Risikofaktoren Aufmerksamkeit zu widmen ist... Im Rahmen dieses präventi-