

Prävention und Markterschließung

Michael Berger

Die Cholesterin-Kontroverse in der Primär-Prävention der koronaren Herzkrankheit

Gestützt auf große epidemiologische Erhebungen, wie die Seven-Countries-Studie (Keys 1970, 1980) und die prospektive Framingham Studie (Dawber 1980) sind Konzepte zur primären Prävention der koronaren Herzkrankheit durch die Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels in der Bevölkerung entwickelt worden – in einem Kontext, der später als Risikofaktoren-Medizin zu einem unbestritten innovativen Ansatz der modernen Medizin geworden ist. Das »Diät-Hypercholesterinaemie-Koronare Herzkrankheit« – Konzept, wie es primär aus diesen beiden epidemiologischen Studien (Dawber 1980; Keys 1980) abgeleitet wird, ist zum Hauptargument der Befürworter einer primären Prävention der koronaren Herzkrankheit durch eine Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels geworden.

In jüngster Zeit ist auf einer Reihe von »Konsensus-Konferenzen« und in Empfehlungen nationaler und internationaler (Fach-)Gesellschaften die Forderung nach einer flächendeckenden Untersuchung und Behandlung der Bevölkerung (»Bevölkerungs-Screening und -Intervention«) gestellt worden mit dem Ziel, den Serum-Cholesterin-Spiegel auf der Populationsebene zu reduzieren und so zu versuchen, das Auftreten der koronaren Herzkrankheit und damit die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in unseren Bevölkerungen zu verringern (Gutzwiler 1989; Study Group, European Atherosclerosis Society 1987 und 1988; The Expert Panel 1987; Thompson 1991). In Übereinstimmung mit dem »European Consensus Statement« der Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (Study Group, European Atherosclerosis Society 1987 und 1988) hat sich in Deutschland eine »Nationale Cholesterin Initiative« (Assmann et al. 1990) mit der Forderung zu Wort gemeldet, einen Serum-Cholesterin-Spiegel von 200 mg % oder weniger für die gesamte Bevölkerung anzustreben. Als Konsequenz würde diese Vorgabe für mehr als 80 % aller Deutschen im Alter von über 40 Jahren bedeuten, daß ihr Serum-Cholesterin-Spiegel als pathologisch überhöht anzusehen und folglich therapeutisch zu senken ist. Auf Grund dieser Forderung wären knapp drei

Viertel der Erwachsenen Deutschlands zu behandeln und würden damit zu Dauer-Patienten unseres Gesundheitssystems – eine Vorstellung, die zugegebenermaßen allerhand an Perspektiven eröffnet. Dieser radikale Weg einer ungezielten öffentlichen Gesundheitsvorsorge-Maßnahme, der eine präventivmedizinische Intervention für die überwiegende Mehrheit der Bevölkerung fordert, stößt bei einigen Experten auf ziemlich enthusiastische Zustimmung (Keil 1990; Schettler 1991), bei anderen jedoch auf Skepsis, Kritik und Widerstand (Berger 1991; Berger 1992; Oliver 1991; Skrabanek & McCormick 1989; Werkö 1987). Es muß jedoch daran erinnert werden, daß das »Diät-Hypercholesterinaemie-Koronare Herzkrankheit«-Konzept niemals einmütig akzeptiert worden ist, sondern vielmehr schon von Beginn an im Zentrum bitterer Kontroversen stand (Mann 1977; Berger et al. 1980). Im folgenden werde ich versuchen, einige Probleme darzulegen, die mit der Methodik und Interpretation relevanter Prototyp-Studien verbunden sind, welche oft im Zusammenhang mit dem Cholesterin-(Non-)Konsensus zitiert werden und mit denen der Kausalzusammenhang zwischen (den Ernährungsgewohnheiten und) dem Serum-Cholesterin und der Entstehung und der Progression der koronaren Herzkrankheit belegt werden soll.

Deskriptive Assoziationen.

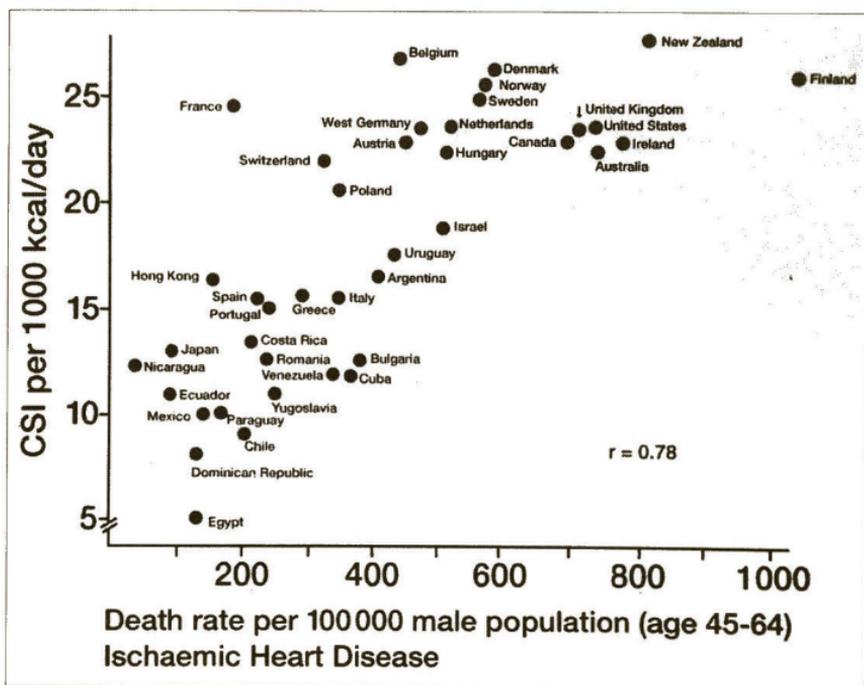
Zunächst gibt es eine voluminöse Beweisführung, die sich auf die Beschreibung deskriptiver Assoziationen zwischen bestimmten Parametern und auch menschlichen Eigenschaften und Verhaltensweisen einerseits und dem Auftreten von bestimmten Krankheiten, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, stützt. Skrabanek und McCormick (1989) haben uns gezeigt, daß – gestützt auf diese Art von Beweisführung – mehrere hundert »Risikofaktoren« für die koronare Herzkrankheit in der Literatur propagiert worden sind. In einem neuerlichen Aufsatz hat uns P. Skrabanek (1992) in tiefsinniger Analyse gezeigt, wie man sich über eine Epidemiologie, die sich auf einem derartig oberflächlichen Niveau bewegt, amüsieren kann, ja wie man sich über sie lustig machen muß! Doch die seriösen Autoren erkennen sicherlich an, daß man auf der Basis deskriptiver Querschnitts-Studien lediglich Screening-Tests für Zusammenhänge oder Zuordnungen zwischen bestimmten Anzeichen und Indikatoren (»Risiko-Marker«) und der wahrscheinlichen Entwicklung von Krankheiten, in diesem Fall der koronaren Herzkrankheit, benennen

kann – daß man aber auf diese Weise niemals kausale Zusammenhänge im Sinne des Risikofaktoren-Konzepts aufdecken kann. Nichtsdestoweniger werden medizinische Zeitschriften, insbesondere die medizin-journalistisch geprägte Fach-Tagespresse in Deutschland (die sogenannten »tabloids«), und sogar medizinisches Denken und Argumentieren zunehmend von der Tendenz durchdrungen, die Beschreibung solcher Assoziationen als den Beweis von Kausal-Zusammenhängen und damit als Rechtfertigung, ja als Indikation, für eine Intervention anzuerkennen.

So stellen auch eindrucksvoll global aufgemachte Darstellungen (Connor et al. 1986) von Beziehungen zwischen Ernährungswohnhheiten und der kardiovaskulären Mortalität wenig hilfreiche Informationen dar (Abbildung 1), solange die enormen Unterschiede in der Lebenserwartung zwischen den einzelnen Populationen unberücksichtigt bleiben. Vergleicht man allerdings in dieser Darstellung zwei Länder mit ziemlich identischer Lebenserwartung, i.e. Finnland

Abbildung 1:

Beziehung zwischen dem Cholesterin/Gesättigter Fett-Index (CSI-Index) der Ernährung und der Mortalität pro 100000 Personen an koronarer Herzkrankheit in der männlichen Bevölkerung im Alter von 55 bis 64 Jahren im Jahr 1977 in 40 Ländern; nach Connor SL et al. 1986



und Frankreich, so fällt immerhin auf, daß der offenbar enorme Unterschied im Fett- und Cholesterin-Konsum ohne Konsequenzen für die kardiovaskuläre Mortalität bleibt!

Derartige Fehl-Interpretationen stellen einen schlechten Dienst an hervorragenden Epidemiologen, wie A. Keys (1970, 1980) dar, die die ersten waren, die Assoziationen zwischen den Durchschnittswerten für den Konsum an gesättigten Fetten, Serum-Cholesterin-Spiegeln und koronarer Morbidität und Mortalität in einer größeren Anzahl von definierten Populationen in mehreren Ländern beschrieben haben. Die Tatsache, daß solche deskriptiven Assoziationen (positiv oder negativ) mit der koronaren Herzkrankheit auch für eine Unzahl anderer Eigenschaften und Gewohnheiten der Bevölkerung wie den Zucker-Konsum (positiv; Yudkin 1967), Knoblauch- und Wein-Konsum (beide negativ; Leger et al. 1979; Renaud & De Lorgerie 1992), oder das Trinken fetter Milch (negativ!; Shaper et al. 1991) beschrieben worden sind, unterstreicht, daß kausale Zusammenhänge durch solche Erhebungs-Methoden niemals entdeckt oder nachgewiesen werden können. Diese Methoden sind bestenfalls im Rahmen von Suchtests (z.B. als screening-Verfahren auf der ersten Stufe der Abklärung der enormen Unterschiede in der Prävalenz koronarer Herzkrankheiten zwischen nord- und süd-europäischen Ländern) zu gebrauchen. Das intellektuelle Niveau, derartige deskriptive Assoziationen als Nachweis für kausale Zusammenhänge heranzuziehen, erinnert an die Großmütter früherer Zeiten, die die Hypothese, daß der Storch die kleinen Kinder bringe, mit der direkten Assoziation zwischen der Abnahme der Storch-Population und der Geburtenrate in Mitteleuropa im Laufe dieses Jahrhunderts zu begründen suchten. – Für die Planung und Rechtfertigung präeventiv-medizinischer Strategien und Interventionen ist diese an sich banale Methoden-Kritik an der gängigen Über-Interpretation deskriptiver Assoziationen von großer Bedeutung. Ich habe mir angewöhnt, in Vorträgen und Vorlesungen meine Zuhörer vor dieser ins Kraut schießenden Unart, deskriptive Assoziationen mit Kausalzusammenhängen zu verwechseln, dadurch zu warnen, daß ich diese Art von Über-Interpretation als »Storch-Wissenschaft« bezeichne. Ich fordere die Kollegen dazu auf, in den ihnen zugehenden medizinischen Zeitschriften »Storch-Arbeiten« und »Storch-Professoren« zu identifizieren (was in den tabloids besondere Freude macht, da die Autoren der Artikel meist mit Porträt-Photo abgebildet werden), um die Schlußfolgerungen aus derartigen Publikationen oder Kongreß-Berichten nur ja nicht ernst zu nehmen.

Prospektive Kohorten-Studien.

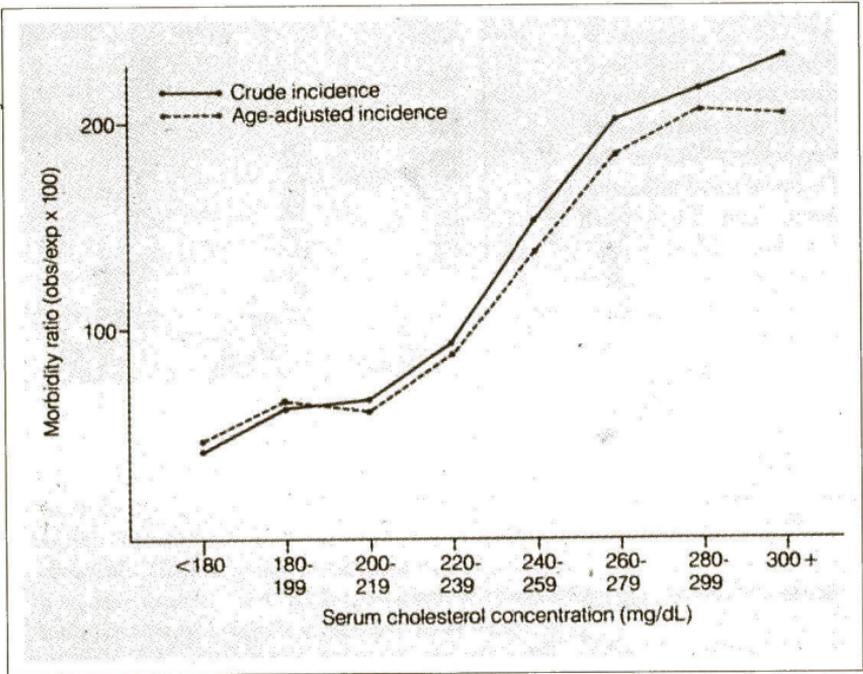
Die zweite Ebene der Beweisführung, mit der das »Diät-Hypercholesterinaemie-Koronare-Herzkrankheit«-Konzept untermauert werden soll, basiert auf prospektiven Kohorten-Studien ursprünglich gesunder Individuen, die über Jahre und Jahrzehnte anhand von systematischen Erfassungs- und Untersuchungs-Methoden verfolgt werden. Der Prototyp und sozusagen der »Gold-Standard« solcher Studien ist die Framingham-Studie (Dawber 1980). Derartige Studien erfordern einen enormen Aufwand in der Planung, Durchführung und Auswertung; die Aussagekraft ihrer Ergebnisse kann sehr bedeutungsvoll sein und hat der Medizin der Gegenwart wichtige Erkenntnisse und Impulse gegeben. Es besteht kein Zweifel daran, daß die Hypercholesterinaemie auf der Grundlage der Ergebnisse der Framingham Studie (Dawber 1980; Anderson et al. 1987) und einiger anderer prospektiver Kohorten-Studien als ein Risiko-Indikator (Risiko-Marker) für ein erhöhtes Risiko, in der Zukunft eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln, identifiziert worden ist (Abbildung 2).

Eine ähnlich enge Beziehung kann zumindest für bestimmte Segmente der Bevölkerung auch für die Beziehung zwischen Serum-Cholesterin und kardiovaskulärer Mortalität und Gesamt-Mortalität nachgewiesen werden. Hier ist allerdings auf Grund neuester Befunde ein wichtiges caveat zu beachten; so stellt sich dar, daß die Beziehung des Serum-Cholesterin-Spiegels zur Gesamt-Mortalität durchaus einer sog. U-shaped Kurve folgt (Abbildung 3), d.h. daß ausgehend von einem »optimalen« oder »idealen« Cholesterin-Spiegel auch bei niedrigerem Serum-Cholesterin mit einem signifikanten Anstieg der Sterblichkeit zu rechnen ist (Frank et al. 1992). – Auf der anderen Seite muß man festhalten, daß die lineare Erhöhung von Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiken mit dem Serum-Cholesterin-Spiegel oberhalb eines bestimmten Optimal-Bereiches nicht für ältere Bevölkerungs-Gruppen nachgewiesen worden ist. Gestützt auf die Daten der Dreißig-Jahre-Nachuntersuchung der Framingham-Studie haben Anderson und Mitarbeiter (1987) gefolgert, daß jenseits des 50. Lebensjahres keine Beziehung zwischen dem Cholesterin-Spiegel und der Gesamt-Mortalität und nach dem 60. Lebensjahr auch keine Beziehung zwischen dem Cholesterin-Spiegel und der kardiovaskulären Mortalität mehr nachweisbar ist.

In der Tat hat eine Reihe von prospektiven, wenn auch erheblich kleineren, epidemiologischen Studien eindeutig U-förmige oder

Abbildung 2:

Relatives Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit («crude incidence» und «age-adjusted incidence») in Abhängigkeit des initialen Serum-Cholesterin-Spiegels. Framingham-Studie: 14 Jahres Nachuntersuchung von Männern im Alter von 30 bis 39 Jahren bei der Eingangsuntersuchung; nach Kannel WB et al., Med Clin North Am 1974



sogar inverse Beziehungen zwischen der Lebenserwartung und dem Serum-Cholesterin-Spiegel bei älteren Menschen ergeben (Fargard 1991; Forette et al. 1989; Rudman et al. 1987). So lag der hinsichtlich des Sterblichkeits-Risikos »optimale« Bereich des Serum-Cholesterin-Spiegels in einer Studie an Frauen oberhalb des 60. Lebensjahres in Frankreich bei ca. 275 mg % (Forette et al. 1989; Abbildung 4) und damit entscheidend höher als die ohne jegliche Altersabstufung gegebene Empfehlung der »Nationalen Cholesterin Initiative« von 200 mg % (Assmann et al. 1990). Daraus ergibt sich, daß es unberechtigt und potentiell gefährlich ist, Definitionen von »optimalen« Serum-Cholesterin-Konzentrationen, die aus Studien an Menschen im mittleren oder jüngeren Lebensalter abgeleitet wurden, auf ältere Personen zu übertragen. Darüberhinaus erscheint es durchaus als problematisch und bedenklich, von diesbezüglichen Befunden, die bei Männern mittleren Lebensalters erhoben wurden, auf Frauen jedweder Altersgruppe zu extrapolieren.

Abbildung 3:

»Die Glocke und die Schale« (The bell and the bowl): Alters-korrigierte Gesamt-Mortalität pro 1000 Personen-Jahre und Verteilung der Personen nach dem initialen Serum-Cholesterin-Spiegel im Honolulu-Heart-Programm 1965-1985; nach Frank JW et al., J Clin Epidem 45:333-346, 1992

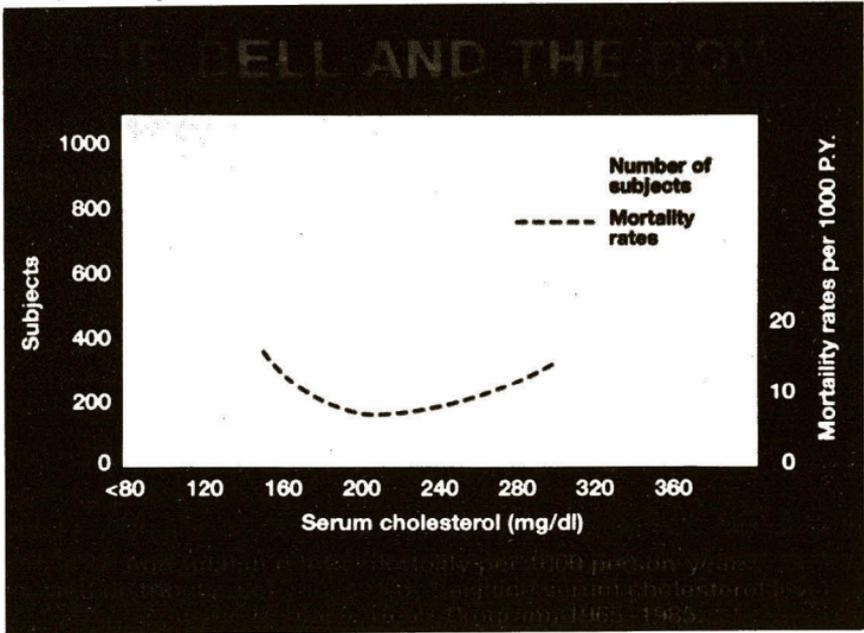
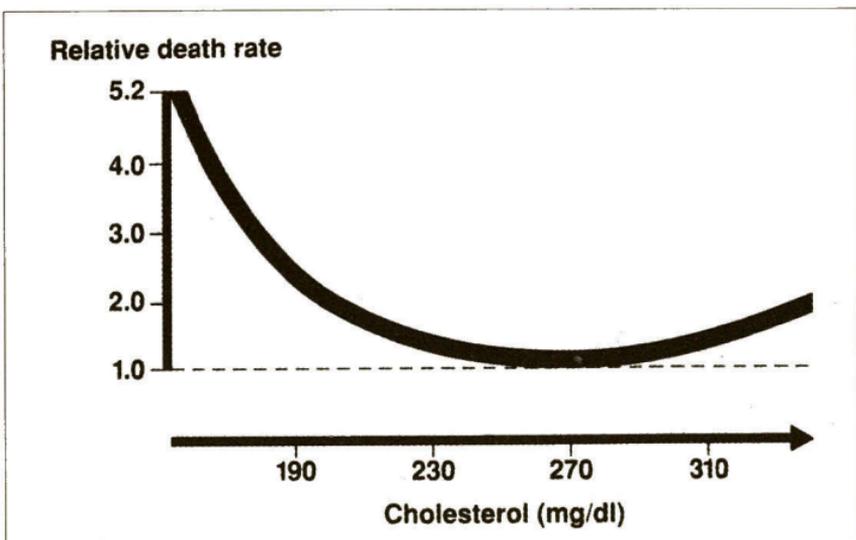


Abbildung 4:

Relative Mortalität und Serum-Cholesterin-Spiegel bei Frauen im Alter von über 60 Jahren; nach Forette B, Lancet I:868-870, 1989



In einer zusammenfassenden Auswertung von 19 prospektiven Cohorten Studien (Jacobs et al., *Circulation* 1992) zur Frage des Zusammenhangs zwischen dem Serum-Cholesterin und der Gesamt-Mortalität und deren Differenzierung nach Einzel-Ursachen ergab sich kürzlich, daß es eine eindeutige Assoziation zwischen niedrigen Serum-Cholesterin-Spiegeln und der Nicht-Cardiovasculären Mortalität sowohl bei Männern wie auch bei Frauen gibt; weiterhin zeigte sich bei dieser umfassenden Meta-Analyse auf Grund von Daten an ca. 125 000 Frauen, daß bei Frauen keine Assoziation zwischen dem Gesamt-Cholesterin und der Kardiovasculären Mortalität nachweisbar ist. In einem dazugehörigen Leitartikel wird dringend zu einer grundsätzlichen Revision der Empfehlungen zur Primärprävention der Kardiovasculären Erkrankungen über die Beeinflussung des Serum-Cholesterins aufgefordert (Hulley et al. 1992)

Schließlich hat die Framingham-Studie noch andere Ergebnisse gezeitigt, die nur schwer mit den positivistischen Schlüssen zu vereinbaren sind, die üblicherweise im Sinne der Begründung von präventivmedizinischen Interventionen daraus gezogen werden. In scharfem Kontrast zu dem ermutigenden Abwärtstrend der gewöhnlich für das Vorkommen der koronaren Herzkrankheit in den USA und in anderen Ländern berichtet wird, haben D'Agostino und Mitarbeiter (1989) über den säkularen Trend in der Framingham-Studie zwischen 1953 und 1973 berichtet, nach dem für Männer im Alter von 55 bis 64 Jahren keine absolute Abnahme der koronaren Sterblichkeit nachweisbar ist, sondern vielmehr eine definitive Zunahme der Prävalenz der koronaren Herzkrankheit.

Selbst die eindrucksvollen und breit abgesicherten Daten über den Nachweis erhöhter Cholesterinspiegel als Risikoindikator für die Entwicklung der koronaren Herzkrankheit bei Männern im mittleren Lebensalter aus der Framingham Studie (Anderson et al. 1987; Brett 1989) müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Sie können keinesfalls automatisch auf andere Altersgruppen und das andere Geschlecht übertragen werden! Sie können nicht als definitiver Beweis für den kausalen Zusammenhang zwischen Hypercholesterinaemie und der Ausbildung von Arteriosklerose und koronarer Herzkrankheit akzeptiert werden. Dazu bedarf es einer qualitativ höher stehenden Beweis-Führung, i.e. des experimentellen Nachweises durch eine Interventionsstudie.

Experimentelle Studien: die prospektiv kontrollierte Intervention

Die definitive Stufe der Beweisführung ist die prospektive kontrollierte Intervention mit dem Ziel, durch eine therapeutische Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels bei initial herzgesunden »Hoch-Risiko-Patienten« mit erhöhtem Serum-Cholesterin im Sinne einer Primär-Prävention das Auftreten der koronaren Herzkrankheit mit ihren End-Punkten »koronare Morbidität« und »koronare Mortalität« gegenüber denjenigen einer vergleichbaren Kontrollgruppe in signifikantem Ausmaß zu senken. – Von diesem Vorgehen ist methodisch und gedanklich streng die Sekundär-Prävention zu trennen: hier wird bei hypercholesterinaemischen Patienten mit vorliegender koronarer Herzkrankheit, zumeist nach Vorliegen eines Myokardinfarktes, versucht, durch therapeutische Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels die Progression der koronaren Herzkrankheit bzw. das Auftreten eines Re-Infarktes zu verhindern.

Nur auf der Basis solcher Studien könnte ein Risikofaktor im Sinne einer Kausal-Beziehung zwischen einer bestimmten Variablen (z.B. des Laborparameter »Cholesterinaemie«) und dem Auftreten einer Erkrankung (z.B. der koronaren Herzkrankheit) endgültig identifiziert werden. Im Hinblick auf das behauptete cardiale Risiko durch Hypercholesterinaemie sind kürzlich zwei solcher Studien zur Primär-Prävention von enormem Umfang und kollossalem Aufwand abgeschlossen worden: die Helsinki Heart Study (Frick et al. 1987) und das Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (Lipid Res. Clinics Progr. 1984). Beide Studien haben die Wirksamkeit einer medikamentösen Cholesterin-Senkung, durch Gemfibrozil bzw. Cholestyramin, bei männlichen Hochrisiko-Patienten (mittlerer initialer Serum-Cholesterin-Spiegel von ca. 290 mg %) im mittleren Lebensalter hinsichtlich einer signifikanten Reduktion des Auftretens der koronaren Herzkrankheit über einen Zeitraum von fünf bzw. sieben Jahren gezeigt. Diese Studien sind eindrucksvoll: sie stellen den Nachweis der Hypercholesterinaemie als ein unabhängiger und kausaler Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit und die Möglichkeit einer primären Prävention der koronaren Herzkrankheit durch eine Senkung erhöhter Serum-Cholesterin-Spiegel dar. Wiederum ist jedoch ein caveat in verschiedener Richtung erforderlich, um eine Überbewertung dieser noch so eindrucksvollen Befunde zu verhindern.

(1) Der absolute Erfolg, d. h. die Reduktion der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit, die innerhalb eines bestimmten Zeitraums

durch die medikamentöse Intervention erzielt wurde, ist durchaus begrenzt. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist das bei der Darstellung der Daten leider recht beliebte »framing of data« (Brett 1989) im Sinne einer gezielten Verschönerung der objektiven Befunde zu berücksichtigen. Dies sei am Beispiel der Helsinki Heart Studie (Frick et al. 1987) demonstriert.

So wurde in der Helsinki Heart Studie (Frick et al. 1987) über eine fünfjährige Beobachtungszeit hinweg das Auftreten von koronarer Herzkrankheit bei hypercholesterinaemischen Männern bei 84 von 2030 Probanden der Placebo-Gruppe (entspr. 4.1 %) und bei 56 von 2051 Männern der mit Gemfibrozil behandelten Interventionsgruppe (entspr. 2.7 %) festgestellt. Dieser Unterschied bedeutet eine absolute Reduktion von 28 Fällen (1.4 %) und ist statistisch signifikant ($p < 0.02$). Nur wenn man sich entschließt, diese Differenz zwischen den beiden Gruppen in relativen Proportionen auszudrücken (indem man die Inzidenz von 4.1 % über einen Zeitraum von 5 Jahren in der Kontrollgruppe als 100 % darstellt), so kann eine relative Abnahme im Auftreten der koronaren Herzkrankheiten als 34 %ige Reduktion dargestellt werden. In der Tat ist es diese »34 %ige Reduktion der Herzinfarkte durch Senkung des Serum-Cholesterins«, was uns als »Endergebnis der Helsinki Herz Studie« immer wieder in Annoncen der pharmazeutischen Industrie plakatiert und in Fortbildungs-Schriften und -Vorträgen von enthusiastischen Experten präsentiert wird. Die Reduktion um 1.4 Absolut-Prozent bzw. um 34 Relativ-Prozent beziehen sich auf dieselben Original-Daten – stellen diese aber ohne Zweifel in einem unterschiedlichen Kontext (»frame«) und mit unterschiedlicher Wirkung auf das Publikum dar. Mit Brett (1989) kann man die Spur dieses »framing of data« der Helsinki Herz Studie noch weiter verfolgen. Rechnet man die Studie auf eine Intervention bei 1000 Hochrisiko-Männern mittleren Alters auf einen Zeitraum von fünf Jahren um, so konnten durch die medikamentöse Behandlung 14 Herzinfarkte verhindert werden; dafür mussten 986 Männer im Endergebnis sine effectu für fünf Jahre therapiert werden: 959 Männer hätten auch unter den Bedingungen der Placebo-Gruppe keinen Herzinfarkt bekommen und 27 Männer hatten trotz Gemfibrozil-Therapie einen Herzinfarkt erlitten.

Der sich auf Grund dieser Analyse der Absolut-Daten abzeichnende Erfolg der Cholesterin-senkenden Intervention der Helsinki Herz Studie erscheint angesichts des Aufwands doch eher gering, so daß die Frage nach der Kosten-Nutzen-Relation dieser Art von Präventiv-Medizin gestellt werden muß. Dabei geht es eigentlich

weniger um die finanziellen Aufwendungen für die tägliche Einnahme eines Lipidsenkens über fünf Jahre, sondern vielmehr um die Belastung und die Nebenwirkungen, denen die Männer durch eine solche medikamentöse Intervention ausgesetzt werden (s.u.).

Häufig wird eingewendet, daß sich die Ergebnisse der primärpräventiv-medizinischen Interventionen vom Typ der Helsinki Herz Studie wesentlich positiver darstellen würden, wäre es möglich gewesen, diese Studien über längere Zeiträume weiterzuführen. Dieser Hypothese muß energisch widersprochen werden: selbstverständlich kann es in gleicher Weise möglich sein, daß sich die Ergebnisse bei längerer Studiendauer im Sinne der Studien-Hypothese verschlechtern würden. Dies könnte z.B. dadurch zustande kommen, daß das Neu-Auftreten der koronaren Herzkrankheit durch die medikamentöse Cholesterin-Senkung nicht verhindert, sondern lediglich um eine gewisse Zeit verzögert worden ist; oder dadurch daß die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie mit Studien-Dauer zunehmen – ein Verdacht, der in der Tat durch eine Reihe von Anhaltspunkten gestützt wird (s.u.).

(2) Weder in einer dieser beiden bekannten Interventionsstudien, der LRCS (Lipid Res. Clinics Progr. 1984) und der Helsinki Herz Studie (Frick et al. 1987), noch in irgendeiner anderen Interventionsstudie wurde jemals eine Abnahme der Gesamt-Mortalität durch eine Senkung (erhöhter) Serum-Cholesterin-Spiegel nachgewiesen. Auf diesen Umstand ist bereits 1988 von McCormick und Skrabanek (1988) in sehr dezidiert Form aufmerksam gemacht worden. In einer späteren Meta-Analyse haben Muldoon und Mitarb. (1990) diese negative Beurteilung durch eine Auswertung von sechs Studien zur (primär-präventiven) Senkung des Serum-Cholesterins an insgesamt 25 000 männlichen Probanden (mittl. Alter 48 Jahre) über eine mittlere Studien-Dauer von fünf Jahren im Hinblick auf die Mortalität bestätigt: Die Senkung des Serum-Cholesterins war mit einer nicht-signifikanten Reduktion der koronaren Mortalität und mit einer signifikanten Steigerung der Mortalität durch maligne Erkrankungen und durch »gewaltsame Todesfälle« (Unfälle, Mord, Selbstmord) assoziiert; die Gesamt-Mortalität wurde im Zusammenhang mit der Cholesterin-Senkung nicht signifikant verändert. Verständlicherweise hat diese umfassende meta-analytische Auswertung der internationalen Literatur erhebliches Aufsehen erregt, da sie den gängigen, hoffnungsvoll positivistischen Intentionen zur Durchführung einer Primär-Prävention der koronaren Herzkrankheit durch eine (diätetische und/oder medikamentöse)

Senkung des Serum-Cholesterins so eindeutig widersprach. Dieser Widerspruch wird durch die neuere Meta-Analysen der einschlägigen Literatur durch Smith & Pekkanen (1992), durch Ravnsov (1992) und durch substantiiert. Dabei ergab sich bei Berücksichtigung von zusätzlichen Daten, z.T. aus Fortschreibungen bekannter Studien, wie der Helsinki-Herz-Studie, oder neueren Untersuchungen (wie die Ein-Jahres-Auswertung der EXCEL-Studie zur Wirkung des Cholesterin-Synthese-Hemmers Lovastatin) ebenfalls kein positiver Effekt der Cholesterin-Senkung auf die Gesamt-Mortalität (Smith & Pekkanen 1992). Im Gegensatz zu Muldoon und Mitarbeitern (1990) haben Smith & Pekkanen (1992) aber darauf hingewiesen, daß die negativen Wirkungen der Cholesterin-Senkung auf die nicht-koronare Mortalität eher auf die medikamentöse Intervention und weniger (oder überhaupt nicht) auf rein diätetische Behandlungsmaßnahmen zurückzuführen seien. Andererseits führt eine diätetische Therapie zur Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels auch durch eine gegenüber den Ernährungsgewohnheiten der Gesamtbevölkerung recht einschneidenden Umstellung der Ernährung (Reduktion des Gesamt-Fett-Konsums auf 30 % des Gesamt-Kalorien-Konsums; Verhältnis mehrfach-ungesättigtes Fett/gesättigtem Fett = 1.0; weniger als 300 mg Cholesterin-Konsum/Tag; Gewichts-adäquate Reduktion der Kalorien-Aufnahme) auf Grund einer umfangreichen Meta-Analyse der verfügbaren Literatur in praxi kaum zu irgendwelchen relevanten Reduktionen des Serum-Cholesterins (Ramsey 1991) – wobei der notorische Feldzug gegen den Hühnerfleisch-Konsum ohnehin rational kaum begründbar ist (Kimmerle et al. 1992).

Jüngste Arbeiten und Kommentare (Smith & Pekkanen 1992) haben auf recht beunruhigende Daten aufmerksam gemacht, auch wenn es sich dabei noch um vorläufige Resultate handelt: so scheint bei einer Nachuntersuchung der Probanden der Helsinki Herz Studie nach 6.5 Jahren (also 18 Monate nach Studien-Ende) in der Gemfibrozil Gruppe ein deutlicher Anstieg der Krebs-Häufigkeit eingetreten zu sein. Dies ist eigentlich nicht so überraschend, wenn man sich daran erinnert, daß die vieldiskutierte WHO Studie zur Cholesterin-Senkung mit Clofibrat (Committee of Principal Investigators 1978) in den siebziger Jahren seinerzeit wegen des Anstiegs der Malignom-Inzidenz beendet werden musste; schließlich ist das Gemfibrozil ein dem Clofibrat chemisch sehr ähnliches Fibrat-Derivat. In diesem Zusammenhang muß es beunruhigen, daß für den Markt-führenden Lipidsenker in Deutschland, das Fibrat-Derivat

Bezafibrat, weder ein positiver Effekt im Hinblick auf die koronare Morbidität und/oder Mortalität nachgewiesen noch ein negativer Effekt im Hinblick auf die Malignom-Inzidenz jemals ausgeschlossen worden ist. Ja, man hat sich nicht einmal die Mühe gemacht, eine Studie mit derartigen Endpunkten durchzuführen. – Weiter muß es beunruhigen, daß die – zugegebenermaßen noch präliminären – Ergebnisse der prospektiven, kontrollierten EXCEL Studie zu den Wirkungen der neuen Klasse von Cholesterin-Synthese-Hemmern nicht in eine vorteilhafte Richtung weisen: innerhalb des ersten Jahres starben 0.50 % der 6582 mit Lovastatin behandelten Patienten und nur 0.18 % von 1663 Probanden in der Placebo-Gruppe (Bradford et al. 1991).

Multiple Risikofaktoren Intervention

Schließlich muß noch erwähnt werden, daß auch bei denjenigen Interventionsstudien, bei denen ein ganzes Bündel von Interventionen gegen das Risikofaktoren-Profil im Sinne einer Primär-Prävention der koronaren Herzkrankheit durchgeführt worden ist, die Ergebnisse im Sinne der Studien-Hypothese sehr enttäuschend und negativ ausgefallen sind. Hier ist zu allererst das notorisch falsch zitierte Multiple Risk Factor Intervention Trial MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group 1990) zu nennen: in der 10.5-Jahres Nachuntersuchung dieser Studie an hoch Risiko-gefährdeten Männern mittleren Lebensalters hat sich keine signifikante Abnahme der Gesamt-Mortalität ergeben. Bei Subgruppen-Auswertungen – so problematisch diese aus biometrischen Erwägungen auch sein mögen – fand sich eine statistisch signifikante Senkung der Mortalität bei denjenigen Männern, die bei der Eingangs-Untersuchung keinerlei EKG-Veränderungen aufwiesen, während bei Vorliegen von initialen EKG Veränderungen die Risikofaktoren Intervention mit einer signifikanten Steigerung der Gesamt-Mortalität assoziiert war. Bei Detail-Analyse ergab sich immerhin, daß die Aufgabe des Zigaretten-Rauchens bei weitem als relevanteste Risiko-Faktoren Intervention einzuschätzen war.

Schließlich hat eine Nach-Untersuchung von Hochrisiko-Männern zehn Jahre nach einer fünfjährigen multiplen Risikofaktoren-Intervention zur Primär-Prävention der koronaren Herzkrankheit in Finnland Aufsehen erregt (Strandberg et al. 1991): Hierbei ergaben sich signifikante Steigerungsraten der Gesamt-Mortalität, der koronaren Mortalität und der »gewaltsamen Mortalität« für die Interventions-

gruppe. Wiewohl diese überraschend negativen Daten der weitergehende Analyse und Bestätigung bedürfen, machen sie doch die Fragwürdigkeit präventiv-medizinischer Interventionen zur Verhinderung der koronaren Herzkrankheit in dramatischer Weise offenkundig. In diesem Sinne hat auch der britische Epidemiologe und Kardiologe Michael F. Oliver (1992) reagiert, als er seinen Leitartikel im *Brit. Med. J.* im Februar 1992 mit dem Titel »Zweifel an der Prävention der koronaren Herzkrankheit« überschrieb.

Schlußfolgerungen

Die in der Öffentlichkeit und in der Medizin breit propagierte Campaigne zur Primärprävention der koronaren Herzkrankheit durch eine Bevölkerungs-Intervention zur Senkung des Serum-Cholesterins entbehrt der wissenschaftlich begründbaren Rechtfertigung. Gewöhnlich werden die Anstrengungen in Richtung auf eine Prävention der koronaren Herzkrankheit mit dem hohen Anteil (von etwa 65 %) der kardiovaskulären Mortalität an der Gesamt-Sterblichkeit in Deutschland motiviert. Die frappierende Zunahme der cardio-vasculären Todesursachen an der Gesamt-Mortalität der westlichen Industrie-Staaten während der letzten 50 Jahre ist im wesentlichen als eine Folge der zunehmenden Lebenserwartung (Kinsella et al. 1992) anzusehen (Preston 1970). In der Tat ist in der Bundesrepublik Deutschland nach den Daten des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden aus dem Jahre 1991 während der letzten fünfzehn Jahre ein deutlicher Rückgang der Sterbefälle an ischämischen Herzkrankheiten in den Altersgruppen bis 70 bis 75 Jahre, dagegen ein massiver Anstieg jenseits des 80. Lebensjahres zu verzeichnen (Holtmeier 1992). Der Koronartod ist die wesentliche Todesursache im Greisenalter und als solcher einer Prävention nicht mehr zugänglich. In diesem Zusammenhang erscheint es als irreführend, die Koronar-Mortalität als die Folge einer »ernährungsbedingten Erkrankung« darzustellen und damit zu insinuieren, daß ihre Prävention über eine Veränderung der Ernährungsgewohnheiten möglich sei (Henke et al. 1987). Möglich und sinnvoll erscheint allenfalls die Prävention der vorzeitig, etwa vor dem 65. Lebensjahr, auftretenden koronaren Herzkrankheit. Hierzu gibt es ja, jedenfalls was die Männer anbetrifft, eine Reihe von Interventionsstudien (s.o.), die allédings insgesamt eher enttäuschende Resultate im Hinblick auf die erhoffte Reduktion der (cardiovaskulären) Morbidität und Mortalität gezeitigt haben. Das öffentliche, seitens der Medizin geschürte, Wunschdenken

in Richtung auf eine Prävention des Herz-Kreislauf-Todes durch eine Bevölkerungs-Intervention, z.B. über das allgemeine Ernährungsverhalten, muß angesichts der ohnehin ständig zunehmenden Lebenserwartung in Deutschland verwundern. So nähert sich die mittlere Lebenserwartung stetig der 80-Jahres-Grenze; Anthropologen haben übereinstimmend errechnet, daß angesichts der Sterblichkeit des Menschen eine mittlere Lebenserwartung von 85 Jahren für eine Bevölkerung nicht überschritten werden kann (Olshansky et al. 1990). Je mehr man sich dieser magischen Grenze annähert, desto größer wird die Gefahr, daß nicht mehr das »aktive Leben«, sondern vielmehr das »passive Leben«, das Leiden, die Pflegedürftigkeit verlängert wird (Fries 1988). Dies sind offene Fragen größter allgemeiner Bedeutung, die dringend der Diskussion in der Öffentlichkeit bedürfen.

Zusammenfassend muß man konstatieren, daß die verfügbare Evidenz dafür, daß man über eine Senkung des Serum-Cholesterins in der Bevölkerung (Bevölkerungs-Screening und -Intervention) die Morbidität und Mortalität an koronarer Herzkrankheit im Sinne einer Prävention senken kann, überinterpretiert worden ist. Dieser Umstand ist auf Wunschdenken, kommerzielle Interessen und andere unwissenschaftliche Faktoren und Motivationen zurückzuführen. Diese beklagenswerte Überinterpretation verfügbarer Fakten beruht auf der Vernachlässigung der methodisch bedingten Limitierung publizierter Studien (»deskriptive Assoziationen«), der unzulässigen Extrapolation von Studienergebnissen an definierten Kohorten auf die Gesamt-Bevölkerung (»prospektive Kohorten-Studien«) und der unrealistisch-verschönenden Darstellung von absolut gesehen begrenzten Interventions-Erfolgen (»Framing of data von Kontrollierten Interventionsstudien«). Leider ist darüber hinaus immer wieder zu beobachten, daß ursprünglich exakt erhobene und in Original-Publikationen korrekt dargestellte Daten in Sekundär- und Tertiär-Publikationen in der medizinischen und der Laien-Presse von sogenannten Experten und Autoritäten falsch wiedergegeben oder zumindest unkritisch interpretiert werden; und daß eher skeptische Projektionen hinsichtlich des zu erwartenden Erfolges einer Senkung des mittleren Serum-Cholesterins in der Bevölkerung (Frank et al. 1992; Isles et al. 1992; Grover et al. 1992, Ravnskov 1992; Hulley et al. 1992) kaum Erwähnung finden. Es ist sicher im Interesse der Öffentlichkeit und der Glaubwürdigkeit der (Präventiv-)Medizin, wenn der Non-Konsensus bezüglich des »Diät-Hypercholesterinaemie-Koronare Herzkrankheit«-Konzeptes (wie

im Ausland) endlich auch in Deutschland offen diskutiert und die noch völlig ungeklärten Fragen hierbei zur Sprache gebracht werden – anstatt die im internationalen Bereich offen ausgetragene Kontroverse immer wieder mit Hinweisen auf irgendwelche selbst-ernannte Experten-Gremien oder Konsensus-Konferenzen zu unterdrücken, um die deutsche Ärzteschaft und die Öffentlichkeit »nicht zu verunsichern«. Insofern ist die besondere ethische Verpflichtung jeglicher präventiv-medizinischer Intervention gegenüber der Öffentlichkeit zu beachten (Skrabanek 1986).

Dabei sind klare Unterscheidungen zu treffen zwischen den derzeit wissenschaftlich kaum begründbaren, ungezielten Populations-Interventionen und der wohlbegründeten Diagnostik und Therapie bei Patienten mit hohem koronarem Risiko durch familiäre Hypercholesterinaemien (high-risk-group intervention) sowie der Diskussion um die Effizienz der Serum-Cholesterin-Senkung im Rahmen der Sekundär-Prävention (Rossouw et al. 1990). Mag es gerade hinsichtlich des letzteren Punktes, aber auch zu der Ziel-Größe für eine Senkung des Serum-Cholesterins bei Hoch-Risiko-Patienten, noch offene Fragen geben, in einem sehr bedeutsamen Bereich kann es eigentlich keine rationalen Zweifel geben: es existiert nicht der geringste Anhalt dafür, daß man beim älteren Menschen jenseits des 60. bis 65. Lebensjahres über eine Senkung des Serum-Cholesterins für den Patienten im Sinne der Primär-Prävention koronarer Herzkrankungen oder hinsichtlich Morbidität und Mortalität oder Lebensqualität auch nur den geringsten Vorteil erreichen kann. Im Gegenteil muß man von einer erheblichen Beeinträchtigung des alten Menschen durch den Versuch einer Umstellung seiner Ernährungsgewohnheiten und von einem erheblichen Nebenwirkungsrisiko durch Lipid-senkende Medikamente ausgehen. Es ist daher als ein medizinischer und gesundheitspolitischer Skandal anzusehen, daß in der Bundesrepublik Deutschland 80 % der Lipidsenker an Menschen im Alter von über 60 Jahren verordnet werden (Schwabe & Paffrath 1990). Hier wird das Defizit einer rationellen und kritischen Diskussion des Cholesterin-Konsensus in Deutschland zum Nachteil unserer älteren Mitbürger und unseres Gesundheitswesens sowie des Ansehens der Medizin in unserer Gesellschaft in dramatischer Weise offenbar.

Korrespondenzadresse:

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Abt. Stoffwechsel und Ernährung
(WHO Collaborating Center for Diabetes)
Moorenstraße 5 – 4000 Düsseldorf 1

Literaturverzeichnis

- Anderson, K.M. et al., 1987: Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *J Am Med Ass* 257:2176-2180
- Assmann, G. et al., 1990: Nationale Cholesterin Initiative: Ein Strategie Papier zur Erkennung und Behandlung von Hyperlipidaemien. *Dtsch Ärztebl* 87:B991-B1010
- Berger, M., P. Berchtold und H. Zimmermann, 1980: Butter oder Margarine. *Dtsch Med Wschr* 105I297-1299
- Berger, M., 1992: The Cholesterol Non-Consensus. *Bibl Nutr Diet (Basel)* 49:125-130
- Berger, M., 1991: Eine wissenschaftliche Kontroverse. Non-Consensus-Konferenz zur Hypercholesterinämie und Hyperinsulinämie. *Dtsch Ärztebl* 88:B35-B37
- Bradford, R.H. et al., 1991: Expanded clinical evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results, I: efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 151:43-49
- Brett, A.S., 1989: Treating hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 321:6676-680
- Committee of Principal Investigators, 1978: A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Brit Heart J* 40:1069-1118
- Connor, S.L. et al., 1986: The cholesterol/saturated-fat index: an indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food. *Lancet* I:1229-1232
- D'Agostino, R.B. et al., 1989: Trends in CHD and risk factors at age 55-664 in the Framingham Study. *Int J Epidemiol* 18 (suppl. 1):S67-S72
- Dawber, T.R., 1980: The Framingham Study. Cambridge, Mass., USA; Harvard University Press
- Fargard, F., 1991: Serum cholesterol levels and survival in elderly hypertensive patients. *Am J med* 90 (suppl. 3A):62S-63S
- Forette, B. et al., 1989: Cholesterol as riskfactor for mortality in elderly women. *Lancet* I:868-870
- Frank, J.W. et al., 1992: Will lowering population levels of serum cholesterol affect total mortality? Expectations from the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 45:333-346
- Fries, J.F., 1980: Aging, natural death and the compression of morbidity. *New Engl J Med* 303I30-135
- Frick, M.H. et al., 1987: Helsinki Heart Study. Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in riskfactors, and incidence of coronary heart disease. *New Engl J Med* 317:1237-1245
- Grover, S.A. et al., 1992: The benefits of treating hyperlipidemia to prevent coronary heart disease. Estimating changes in life expectancy and morbidity. *J Am Med Ass* 267:8166-822
- Gutzwiller, F. et al., 1989: Lipide und Praevention der koronaren Herzkrankheit: Diagnostik und Massnahmen. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide der Schweizerischen Stiftung für Kardiologie. *Schweizer Ärztezeitung* 70:1279-1292
- Henke, K.D. et al., 1987: Die Kosten ernährungsbedingter Krankheiten. Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit, Bd. Nr. 179, Stuttgart, Verlag Kohlhammer

- Holtmeier, H.J., 1992: Ernährungsrichtlinien für ältere Menschen. *Österr Zschr f Allgemeinmed* 46:79-115
- Hulley, S.B., J.M.B. Walsh und T.B. Newman, 1992: Health policy on blood cholesterol. Time to change directions. *Circulation* 86:1026-1029
- Isles, C.G. et al., 1992: Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. *Lancet* I:702-706
- Jacobs, D. et al., 1992: Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 86:1046-1060
- Kannel, W.B. et al., 1974: The rôle of cholesterol in coronary atherogenesis. *Med Clin North* 58:363-379
- Keil, U., 1990: Prävention der klassischen Risikofaktoren. Eine bevölkerungsmedizinische und gesundheitspolitische Aufgabe. *Arzneimittelforschung* 40:2-7
- Keys, A., 1970: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41 (suppl. 1):I-1-1211
- Keys, A., 1980: Seven countries. A Multivariate Analysis of Death from Coronary Heart Disease. Cambridge, Mass., USA; Harvard medical Press
- Kimmerle, R., A. Venhaus und M. Berger, 1992: Einfluß des Nahrungscholesterins auf das Serumcholesterin. *Münchener Med Wschrft* 134:702-705
- Kinsella, K.G., 1992: Changes in life expectancy 1900-1990. *Am J clin Nutr* 55:1196S-1202S
- Leger, A.S.S. et al., 1979: Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* I:1017-1020
- Lipid Research Clinics Program, 1984: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I Reduction in incidence of coronary heart disease. *J Am Med Ass* 251:351-364
- Mann, G.V., 1977: Diet-heart: end of an era. *New Engl J Med* 297:644-650
- McCormick, J., und P. Skrabanek, 1988: Coronary heart disease is not preventable by population interventions. *Lancet* II:839-841
- Muldoon, M.F. et al., 1990: Lowering cholesterol concentrations and mortality. A quantitative review of primary prevention trials. *Brit Med J* 301:309-314
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, 1990: Mortality rates after 10.5 years for participants in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Med Ass* 263:1795-1801
- Oliver, M.F., 1991: Might treatment of hypercholesterolaemia increase non-cardiac mortality? *Lancet* I:1529-1531
- Oliver, M.F., 1992: Doubts about preventing coronary heart disease. Multiple interventions in middle aged men may do more harm than good. *Brit Med J* 304:393-394
- Olshansky, S.J. et al., 1990: In search of methuselah: estimating the upper limits to human longevity. *Science* 250:634-640
- Preston, S.H., 1976: Mortality patterns in human populations: with special reference to recorded causes of death. Academic Press, New York
- Ramsey, L.E., W.V. Yeo und P.R. Jackson, 1991: Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again. *Brit Med J* 303:953-957
- Ravnskov, U., 1992: Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *Brit med J* 305:15-19

- Renaud, S., und M. De Lorgeril, 1992: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* I:1523-1526, 1992
- Roussouw, J.E. et al., 1990: The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *New Engl J Med* 323:1112-1119
- Rudman, D. et al., 1987: Antecedents of death in the men of a Veterans Administration Nursing Home. *J Am geriatr Soc* 35:496-502
- Schettler, G., 1991: Praevention der koronaren Herzkrankheiten beim Älteren. *Dtsch Ärztebl* 88:B1580-B1583
- Schwabe, U., und D. Paffrath D (Hrsg.), 1990: *Arzneiverordnungsreport 1990*. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag
- Shaper, A.G. et al., 1991: Milk, butter, and heart disease. *Brit Med J* 302:785-786
- Skrabaneck, P., 1986: Preventive medicine and morality. *Lancet* I:143-144
- Skrabaneck, P., 1992: The poverty of epidemiology. *Perspectives in Biology & Medicine* 35:182-185
- Skrabaneck, P., und J. McCormick, 1991: *Follies and Fallacies in Medicine*. Glasgow, The Tarragon Press, 1989 – Torheiten und Trugschlüsse in der Medizin (Chantelau EA, Cleveland S, Richter B, Sawicki PT, Hrsg.), Mainz, Kirchheim Verlag
- Smith, G.D., und J. Pekkanen, 1992: Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *Brit Med J* 304:431-434
- Strandberg, T.E. et al., 1991: Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *J Am Med Ass* 266:1225-1229
- Study Group, European Atherosclerosis Society, 1987: Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 8:77-88
- Study Group, European Atherosclerosis Society, 1988: The recognition and management of hyperlipidaemia in adults. A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 9:571-600
- The Expert Panel, 1988: Report of the National Cholesterol Education Program on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148:36-69
- Thompson, G.R., 1991: What should be done about asymptomatic hypercholesterolaemia? *Brit Med J* 302:605-606
- Werkö, L., 1987: The enigma of coronary heart disease and its prevention. *Acta Med Scand* 221:323-333
- Yudkin, J., 1967: Sugar and ischaemic heart disease. *Practitioner* 198:680-683