

Jürgen Windeler und Olaf Gefeller

Primärprävention durch Cholesterinsenkung

Gibt es Belege für die Beeinflussung der Mortalität?

Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) wird in den modernen Industrieländern allgemein als drängendes Gesundheitsproblem angesehen. In einer großen Anzahl epidemiologischer Studien wurde daher versucht, Risikoindikatoren für die Entstehung der KHK zu identifizieren. Mehr als 300 solcher Indikatoren sind bisher bekannt (Skrabaneck und McCormick 1991). Einige – z.B. die Lipidfraktionen im Serum – haben eine besondere Aufmerksamkeit erlangt, weil ihre sich in den Beobachtungsstudien abzeichnende Bedeutung zu den Ergebnissen anderer Forschungsbereiche paßt. Die Aufmerksamkeit wird verstärkt, da es sich bei dem identifizierten Risikoindikator »erhöhtes Serumcholesterin« um ein offenbar einfach zu veränderndes Charakteristikum handelt und sich damit effektive Beeinflussungsmöglichkeiten ergeben könnten. Derartigen primärpräventiv orientierten Aktivitäten hat jedoch eine wissenschaftlich aussagefähige Überprüfung voranzugehen, die nach biometrischen Qualitätskriterien als randomisierte, kontrollierte Studie erfolgen muß.

Zieht man die Gesamtheit der Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen Cholesterin und KHK heran, wie sie in Ergebnissen von Laboruntersuchungen, Tierversuchen und epidemiologischen Beobachtungsstudien vorliegen, so erscheint es als vernünftige Hypothese, durch die Beeinflussung der Serum-Cholesterinkonzentration die Entstehung solcher Herzerkrankungen zu beeinflussen, die auf eine die Koronargefäße einengende Arteriosklerose zurückzuführen sind. Zur Überprüfung dieser Hypothese ist bis heute eine größere Anzahl randomisierter, kontrollierter Studien durchgeführt worden. Gleichzeitig hat sich in weiten Kreisen nicht nur der wissenschaftlichen Öffentlichkeit die Meinung verbreitet, daß es sich bei dem Bemühen um eine Cholesterinsenkung um einen wichtigen und erfolgversprechenden Beitrag handele, die Gesundheitssituation der breiten Bevölkerung zu verbessern. Diese Ansicht hat zu gesundheitspolitischen Entscheidungen (z.B. für den zweijährlichen Gesundheits-Check-up) sowie zu verschiedenen gesundheitsaufklärerischen Bemühungen geführt (siehe z.B. das »Strategie-Papier« der

Nationalen Cholesterin-Initiative, Assmann et al. 1990), die nicht unerhebliche Ressourcen des Gesundheitssystems beanspruchen. Es muß daher die Frage gestellt werden, ob die Ergebnisse der genannten Studien diese Konsequenzen tatsächlich rechtfertigen. Es sei betont, daß hier ausschließlich die Primärprävention betrachtet wird, d. h. Anstrengungen, das Serumcholesterin bei Personen zu beeinflussen, die bisher keine Hinweise auf eine KHK aufweisen, die also in dieser Hinsicht als gesund, mindestens jedoch als asymptomatisch gelten müssen.

Methodik

Publizierte Studien zur Primärprävention durch Cholesterinsenkung wurden unabhängig von der Art der Intervention bezüglich der Qualität ihres biometrischen Designs und ihrer Auswertung beurteilt. Es wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Eine Studie (The Finnish Mental Hospital Study) wurde nicht berücksichtigt, da es sich um eine Cross-Over-Studie handelt. Die Analyse der publizierten Ergebnisse wurde aus den folgenden beiden Gründen auf die Betrachtung der Mortalität beschränkt:

1. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung ist für die Mehrzahl der Studien bezüglich nicht-tödlicher Ereignisse kaum möglich, da die nicht-kardiale Morbidität (z.B. Nebenwirkungen bei Medikamenteneinnahme) nur sehr unvollständig mitgeteilt wird und damit kein Vergleich zu möglichen günstigen Effekten auf die kardiale Morbidität möglich ist.

2. Bei Patienten, die vorzeitig aus einer Studie ausschieden, wurden große Anstrengungen unternommen, um mindestens ihren Vitalstatus am Ende der Studie festzustellen. Es ist nicht klar und zumindest zweifelhaft, ob dies mit gleicher Intensität für die vollständige Erfassung nicht-tödlicher Erkrankungen erfolgt ist.

Zur vergleichenden Darstellung der Studienergebnisse und der damit verbundenen Beantwortung der Frage, ob es Belege für eine Beeinflussung der Mortalität durch eine primärpräventive Cholesterinsenkung gibt, werden die Anteile der innerhalb des Studienzeitraums verstorbenen Patienten in den beiden randomisierten Gruppen herangezogen. Aus diesen Angaben berechnet sich das relative Risiko, das als Quotient aus dem Anteil Verstorbener in der Interventionsgruppe und dem Anteil Verstorbener in der Kontrollgruppe definiert ist. Ein relatives Risiko von 1 bedeutet also keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, während beispielsweise ein

relatives Risiko von 0.5 eine Halbierung des Mortalitätsrisikos in der Interventionsgruppe bedeutet. Zusätzlich zu den relativen Risiken werden deren asymptotische 95 %-Konfidenzintervalle in Tabelle 1 dargestellt. Wenn dieses Intervall die 1 nicht einschließt, kann von einem statistisch auffälligen (»signifikanten«) Ergebnis ausgegangen werden. Die einzelnen Studien werden kurz beschrieben, und zu jeder Studie werden Anmerkungen zur biometrischen Qualität gemacht. Die Basis-Cholesterinwerte werden arithmetische Mittelwerte angegeben, um eine Vorstellung von der Auswahl des untersuchten Kollektivs zu vermitteln. Auf eine formale Meta-Analyse wurde verzichtet.

Ergebnisse

Studien zur medikamentösen Beeinflussung des Cholesterins

Helsinki Heart Study (Frick et al. 1987). – In die Studie wurden 4180 Männer mittleren und höheren Alters (50-89 Jahre) eingeschlossen. Sie wiesen einen mittleren Serum-Cholesterinwert zu Beginn der Studie von 270 mg/dl auf und hatten keine Anzeichen einer klinisch auffälligen KHK. In einem doppelblinden Studiendesign wurde Gemfibrozil mit Placebo verglichen. Außerdem erhielten beide Gruppen Empfehlungen für eine lipidsenkende Diät. Die Ergebnisse nach 5 Jahren Beobachtungszeit werden mitgeteilt.

Design: Die Studie wurde geplant, um eine 30 %ige Reduktion an Myokardinfarkten innerhalb von 5 Jahren zu zeigen. Die Power dieser Studie wird mit 80 % angegeben, wobei unklar ist, ob der zugrundegelegte Test zweiseitig durchgeführt werden sollte.

Probleme der Auswertung: Die Auswertung dieser Studie wurde mit statistischen Methoden durchgeführt, die in der die Planung der Studie beschreibenden Arbeit (Mäntärrä et al. 1987) nicht erwähnt werden. Offensichtlich wurde außerdem eine Zwischenauswertung durchgeführt, was einem ausdrücklichen Statement im Studiendesign widerspricht. Details, Ergebnisse oder Begründungen für diese Zwischenauswertung werden nicht angegeben. Der Anteil vorzeitig ausgeschiedener Patienten war 29,9 %, wobei allerdings alle randomisierten Teilnehmer in die Auswertung einbezogen wurden.

Ergebnisse: Die Studie ergab einen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz kardialer Ereignisse zugunsten der Gemfibrozil-Gruppe. Hieraus resultierte allerdings keine auffällige Reduktion der kardialen Mortalität. Kleinere Unterschiede in nicht-kardialer und Gesamtmortalität fanden sich zugunsten der Placebogruppe.

Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Program 1979, 1984). – Die Studie umfaßte 3806 Männer mittleren Alters (35-59 Jahre) mit einem mittleren Serum-Cholesterin bei Studienbeginn von 280 mg/dl (Standardabweichung nicht angegeben). Alle Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie Typ II. Patienten mit einer klinisch auffälligen KHK wurden nicht eingeschlossen. In einem doppelblinden Studiendesign erfolgte ein Vergleich von Cholestyramin gegen Placebo. Allen Patienten wurde eine moderate Diät zur Cholesterinsenkung verordnet.

Design: Die Studie wurde geplant, um eine 35 %ige Reduktion der Inzidenz kardialer Ereignisse innerhalb einer 7jährigen Beobachtungsperiode zu zeigen. Die Fallzahl wurde mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 1\%$ (zweiseitig) und einer Power von 90 % berechnet.

Probleme der Auswertung: Ohne Begründung wurde das Signifikanzniveau auf 5 % erhöht und ein einseitiger statistischer Test benutzt. Nur unter diesen gelockerten Bedingungen, die der Planung der Auswertung, wie sie in einer umfangreichen Publikation niedergelegt ist (Lipid Research Clinics Program 1979), klar widersprechen, wurde das allgemein zitierte »signifikante« Ergebnis erreicht. In dieser Publikation werden ebenfalls nicht die 15 (!) durchgeführten Zwischenauswertungen erwähnt. Alle Teilnehmer scheinen am Ende der Studie kontaktiert worden zu sein, so daß mindestens der Vitalstatus von ihnen bekannt war.

Ergebnisse: Im Gegensatz zu einer weit verbreiteten Ansicht hat die Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hauptzielkriterium zwischen den beiden Therapiegruppen gezeigt, wenn man – wie geplant – einen üblichen zweiseitigen Test benutzt. Weder die kardiale Mortalität noch die Gesamtmortalität zeigten statistisch auffällige Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

WHO-Clofibrat-Studie (Committee of Principal Investigators 1978, 1984). – Die Studie umfaßte 10627 Männer mittleren Alters (30-59 Jahre) aus drei europäischen Zentren. Der mittlere Serum-Cholesterinwert zu Beginn der Studie lag bei 250 mg/dl (ca. 35). Teilnehmer mit einer manifesten Herzerkrankung wurden nicht eingeschlossen. In einem doppelblinden Design wurden Clofibrat und Placebo verglichen. Die Ergebnisse nach 5 Jahren Beobachtungszeit werden mitgeteilt.

Design: Die Studie wurde geplant, um eine Reduktion der Inzidenz kardialer Ereignisse auf ein Drittel zu zeigen. Die Fallzahl

Tabelle 1: Relative Risiken zum Vergleich der Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppen

Studie	relatives Risiko kardinale Mortalität	95%- Konfidenz- bereich	relatives Risiko Mortalität aller Ursachen	95%- Konfidenz- bereich
Studien zur medikamentösen Beeinflussung des Cholesterins				
Helsinki-Heart	0.729	0.367 — 1.451	1.060	0.699 — 1.608
LRC-CPPT	0.725	0.462 — 1.138	0.955	0.589 — 1.323
WHO-Clofibrate	1.118	0.759 — 1.646	1.267	1.008 — 1.594
Colestipol	0.602	0.342 — 1.060	0.757	0.497 — 1.153
Studien zur diätetischen Beeinflussung des Cholesterins				
Los Angeles	0.816	0.552 — 1.206	0.978	0.833 — 1.148
Minnesota	1.123	0.781 — 1.617	1.079	0.912 — 1.275
Studien mit mehrfaktoriellen Interventionsstrategien				
Oslo	0.446	0.172 — 1.152	0.693	0.372 — 1.292
MRFIT	0.929	0.722 — 1.194	1.021	0.863 — 1.207
Helsinki	3.987	0.447 — 35.560	1.993	0.685 — 5.798
Göteborg	1.020	0.899 — 1.158	0.992	0.924 — 1.066
WHO European Collaborative	0.951	0.830 — 1.089	0.988	0.915 — 1.067

wurde mit $\alpha = 1\%$ (zweiseitig) und einer Power von 90 % berechnet.

Probleme der Auswertung: Es wird nicht ganz klar, ob Informationen über nicht-kardiale Ereignisse (Mortalität) für Patienten verfügbar waren, die vorzeitig aus der Studie ausschieden.

Ergebnisse: Kardiale als auch nicht-kardiale Mortalität waren höher in der Clofibrat- als in der Placebogruppe, was zu einem deutlichen Unterschied in der Gesamtmortalität führte.

Colestipol-Studie (Dorr et al. 1978). – Die Studie umfaßte 2278 Patienten (über 18 Jahre), etwa die Hälfte von ihnen waren männlich. Der mittlere Serum-Cholesterinwert zu Beginn der Studie betrug etwa 300 mg/dl (44-60). Etwa 30 % der Männer und 20 % der Frauen wiesen bereits eine koronare Herzerkrankung auf. Die Colestipol-Therapie wurde mit Placebo in einer offenen Studie verglichen, wobei eine Telefonrandomisierung benutzt wurde. Die Ergebnisse nach 3 Jahren Beobachtungszeit werden mitgeteilt.

Design: Es werden keine Berechnungen oder Begründungen der Fallzahl vorgelegt.

Problem der Auswertung: 38 % der Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus. Es wurde versucht, Informationen über den Vitalstatus dieser Patienten zu erhalten, was in etwa 97 % der Fälle erfolgreich war.

Ergebnisse: Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der kardialen Mortalität zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Kleinere Unterschiede zugunsten von Colestipol waren auf einen deutlichen Effekt in der Gruppe der Männer zurückzuführen. Hier wurde der Effekt allerdings nur unter den Patienten mit bereits bestehender KHK beobachtet, ist also als Sekundärprävention zu betrachten. Das Gleiche gilt für die Gesamtmortalität.

Studien zur diätetischen Beeinflussung des Cholesterins

Los Angeles Veterans Administration Trial (Dayton et al. 1969). – Die Studie umfaßte 846 Männer mittleren Alters (50-89 Jahre), wobei Patienten mit KHK ausgeschlossen wurden. Zwei verschiedene Diäten wurden in einem doppelblinden Design verglichen, wobei in der einen zwei Drittel der tierischen Fette durch pflanzliche Öle substituiert wurden. Es werden die Ergebnisse nach 8 Jahren Beobachtungszeit mitgeteilt.

Design: Nähere Angaben zur Studienplanung (Power, Fallzahlberechnung) finden sich nicht. Es ist außerdem nicht klar, ob die Studie tatsächlich für die ausgewertete Beobachtungszeit geplant worden war.

Probleme der Auswertung: In der Gruppe mit der modifizierten Diät schieden 27 % der Patienten vorzeitig aus der Studie aus, in der Kontrollgruppe waren dies 14 %. Alle Patienten wurden aber in der Endauswertung berücksichtigt.

Ergebnisse: Die Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im Anteil kardialer Ereignisse. Kleinere Unterschiede bei der kardialen Mortalität ergaben sich zugunsten der modifizierten Diät, wurden jedoch durch ein Mehr an Todesfällen nicht-kardialer Ursache kompensiert.

Minnesota Coronary Survey (Frantz et al. 1989). – Die Studie umfaßte 9057 Männer und Frauen aus sechs Nervenkliniken und einem Pflegeheim. Das mittlere Serum-Cholesterin zu Beginn der

Studie war etwa 210 mg/dl (Standardabweichung nicht angegeben). Zwei Diäten wurden in einem doppelblinden Design verglichen, deren eine einen P/S-Quotienten von 2:1 aufwies. Die Ergebnisse nach 4,5 Jahren Beobachtungszeit werden mitgeteilt.

Design: Details zur Planung der Studie (Power, Fallzahl) werden nicht erwähnt.

Probleme der Auswertung: Die Publikation enthält keine Details der statistischen Analyse. Ein wesentliches Problem ergab sich daraus, daß die Mehrzahl der Patienten die vorgesehene Diät nur für eine begrenzte Zeitdauer erhielt (ca. 1 Jahr). Es wird außerdem nicht deutlich, wie Informationen über die 4,5jährige Beobachtungsphase bei Patienten gewonnen wurden, die nach einem initialen Aufenthalt nicht wieder in die Kliniken zurückkehrten.

Ergebnisse: Es fanden sich keine Unterschiede in der Inzidenz kardialer Ereignisse, der kardialen Mortalität und der Gesamtmortalität, dies alles trotz einer Reduktion des Serum-Cholesterins um etwa 14,5 % in der Therapiegruppe.

Studien mit mehrfaktoriellen Interventionsstrategien

Oslo Studie (Hjermann et al. 1981). – Die Studie umfaßte 1232 Männer mittleren Alters (40–49 Jahre) mit einem mittleren Serum-Cholesterin bei Studienbeginn von ca. 320 mg/dl. Patienten mit klinisch auffälliger KHK wurden ausgeschlossen. Eine Intervention in mehreren Bereichen (Diätempfehlung, Verzicht auf Tabakkonsum) wurde gegen eine Gruppe ohne Intervention verglichen.

Design: Die Studie wurde geplant, um eine 50 %ige Reduktion der Inzidenz kardialer Ereignisse innerhalb von 5 Jahren zu zeigen. Die Berechnung der Fallzahl erfolgte mit $\alpha = 5\%$ (unklar, ob ein- oder zweiseitig) und einer Power von 60 %.

Probleme der Auswertung: Es werden keine Informationen über vorzeitig ausgeschiedene Teilnehmer gegeben. Außerdem wurden nur »erste« Ereignisse gezählt, was zur Folge haben kann, daß Patienten, die nach einem Herzinfarkt später an einer anderen Ursache verstorben sind, nicht in die Mortalitätsanalysen einbezogen wurden.

Ergebnisse: Weder die kardiale noch die Gesamtmortalität wiesen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.

Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Research Group 1982). – Die Studie umfaßte 12 866 Männer mittleren Alters (35-57 Jahre) mit einem mittleren Serum-Cholesterin zu Beginn der Studie von ungefähr 240 mg/dl (Standardabweichung nicht angegeben). Die Patienten wurden als Gruppe mit erhöhtem Risiko, an einer KHK zu versterben, angesehen (obere 15 % der Verteilung eines Risikoscores). Patienten mit klinisch auffälliger KHK wurden ausgeschlossen. In der Interventionsgruppe wurde eine intensive Anstrengung unternommen, die drei wichtigsten Risikofaktoren (Rauchen, erhöhtes Serum-Cholesterin und Blutdruck) zu vermindern, in der Kontrollgruppe wurde die normale Versorgung beibehalten. Die Ergebnisse nach 7 Jahren werden mitgeteilt.

Design: Die Studie wurde geplant, um eine 27 %ige Verminderung der KHK-Mortalität innerhalb von 6 Jahren zu zeigen. Die Berechnung der Fallzahl erfolgte mit $\alpha = 5\%$ (einseitig) und einer Power von 88 %. Die Power für das Zielkriterium »Mortalität jeder Ursache« wird mit 92 % angegeben.

Probleme der Auswertung: Der Vitalstatus von 30 Teilnehmern blieb unbekannt. Sie wurden als überlebend in die Auswertung einbezogen. *Ergebnisse:* Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in kardialer, nicht-kardialer oder Gesamtmortalität zwischen den beiden Therapiegruppen beobachtet.

Multifactorial Primary Prevention of Cardiovascular Disease (Miettinen et al. 1985). – Die Studie umfaßte 1 222 Männer mittleren Alters (40-55 Jahre), die mindestens einen Risikofaktor aufwiesen. Der mittlere Serum-Cholesterinwert bei Studienbeginn war 275 mg/dl (42). Patienten mit klinisch auffälliger KHK wurden ausgeschlossen. Das Interventionsprogramm bestand aus Diätempfehlungen und einem Programm zur Steigerung der körperlichen Aktivität für alle Patienten sowie eine zusätzliche medikamentöse Behandlung abhängig vom individuellen Risikoprofil. In der Kontrollgruppe fand keine Intervention statt. Die Ergebnisse nach 5 Jahren Beobachtungszeit werden mitgeteilt.

Design: Es werden keine Details zur Fallzahlberechnung, zu anderen Planungsdetails oder zur vorgesehenen Beobachtungszeit mitgeteilt. *Probleme der Auswertung:* Es ist nicht klar, ob die Vollständigkeit der Ermittlung des Vitalstatus sowie ggf. der Todesursache (»100 % of cases«) für alle eingeschlossenen oder alle nach 5 Jahren nachuntersuchten Teilnehmer gilt. Vermutlich trifft das

letztere zu, so daß für etwa 5 % der eingeschlossenen Teilnehmer keine Informationen vorlagen.

Ergebnisse: Es wird mitgeteilt, daß nach 5 Jahren 37 % der Teilnehmer in der Interventionsgruppe lipidsenkende Medikamente einnahmen, verglichen mit 0 % in der Kontrollgruppe. Statistisch signifikante Unterschiede in kardialer und Gesamtmortalität zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet. Kleinere Unterschiede fanden sich zugunsten der Kontrollgruppe.

Primary Prevention Trial in Göteborg (Wilhelmsen et al. 1986). – Die Studie umfaßte etwa 30000 Männer mittleren Alters (47-57 Jahre) mit einem mittleren Serum-Cholesterinwert bei Studienbeginn von etwa 250 mg/dl (Standardabweichung nicht angegeben). 13 % der Teilnehmer in der Interventionsgruppe (über die Kontrollgruppe werden entsprechende Angaben nicht gemacht) hatten erhöhte Blutdruckwerte. Je nach vorhandenen Risikofaktoren (Hypertonus, Hypercholesterinämie, Rauchen) wurden gezielte Interventionen durchgeführt. In den beiden Kontrollgruppen erfolgte keine Identifizierung oder Behandlung der Risikofaktoren.

Design: Es werden keine Details über eine Fallzahlberechnung oder die geplante Beobachtungszeit mitgeteilt.

Probleme der Auswertung: Es werden keine Informationen über die Anzahl vorzeitig ausgeschiedener Patienten gemacht. Durch die Zugriffsmöglichkeit auf das nationale schwedische Sterberegister konnte allerdings sowohl der Vitalstatus als auch ggf. die Todesursache aller Patienten festgestellt werden.

Ergebnisse: Statistisch auffällige Unterschiede in kardialer oder Gesamtmortalität zwischen den Interventionsgruppen ergaben sich nicht.

WHO European Collaborative Group (World Health Organization European Collaborative Group 1974, 1986). – Die Studie umfaßte 57460 männliche Mitarbeiter (40-59 Jahre) von 80 Fabriken in vier europäischen Ländern. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte auf der Basis der Arbeitsstätten (Clusterrandomisierung; um die Durchführung von Diätanweisungen zu erleichtern), wobei die Mehrzahl der Teilnehmer in der Kontrollgruppe nicht erfuhr, daß sie als Vergleichsgruppe in eine Studie aufgenommen wurde. Alle Teilnehmer der Interventionsgruppe erhielten Diätanweisungen, und es wurden weitere präventive Maßnahmen in Abhängigkeit vom individuellen Risikostatus getroffen. Die Ergebnisse nach 6 Jahren Beobachtungszeit werden mitgeteilt.

Design: Die Studie wurde geplant, um eine 15 %ige Reduktion der Inzidenz kardialer Ereignisse oder eine 25 %ige Reduktion der kardialen Mortalität zu zeigen. Die Fallzahlschätzung wurde mit $\alpha = 5\%$ (einseitig) und einer Power von 90 % durchgeführt.

Probleme der Auswertung: Bei der Auswertung wurde die spezielle Randomisierungsart nicht berücksichtigt. Informationen über die Anzahl vorzeitig ausgeschiedener Patienten werden nicht gemacht. Es wird angenommen, daß der Vitalstatus und ggf. die Todesursache aller Patienten bekannt ist.

Ergebnisse: Es wurden keine statistisch auffälligen Unterschiede in der kardialen, nicht-kardialen und Gesamtmortalität zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Kleinere Unterschiede fanden sich in allen drei Kategorien zugunsten der Kontrollgruppe.

Schlußfolgerungen

1. Die im Titel formulierte Frage ist eindeutig mit »nein« zu beantworten. In keiner der vorliegenden randomisierten Primärpräventionsstudien wurde ein statistisch auffälliger, günstiger Effekt der Intervention auf die kardiale, die nicht-kardiale oder die Gesamtmortalität beobachtet. Es muß daher festgestellt werden, daß die eingangs aufgestellte Hypothese nicht bestätigt werden konnte.
2. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, daß die auf eine Cholesterinsenkung zielende Primärprävention nachteilige Effekte auf die nicht-kardiale Mortalität haben kann, die sogar zu einem ungünstigen Ergebnis bezüglich der Gesamtmortalität beitragen. Obwohl die Gründe für diese Ergebnisse noch nicht ausreichend klar sind, erscheint es insbesondere wegen der Konsistenz dieser Beobachtung nicht angebracht, sie als »Zufallseffekte« zu charakterisieren und damit zu bagatellisieren.
3. Besonders diejenigen Studien, die einen gewissen günstigen Trend in bezug auf die kardiale Mortalität erkennen lassen, wurden bei männlichen Hochrisikopatienten mittleren Alters durchgeführt. Aufgrund großer Unterschiede dieser Personengruppe gegenüber Frauen als auch gegenüber älteren Menschen insgesamt – für beide Gruppen gibt es fundierte Daten, die gegen einen Zusammenhang zwischen Cholesterin und KHK-Risiko sprechen – besteht keine zuverlässige Basis, diese Ergebnisse auf andere Teile der Bevölkerung zu übertragen und damit ein breites Screening oder entsprechende Präventionsmaßnahmen zu fordern.

4. In einer Reihe von Studien wurden nachträgliche Änderungen der ursprünglich geplanten Auswertungen, zusätzliche Zwischenauswertungen oder ungeplante Untergruppenanalysen vorgenommen. In einigen Fällen (LRC, MRFIT, Colestipol, WHO Collaborative Group) haben diese zusätzlichen Analysen eine große Aufmerksamkeit erzielt, wobei die ursprünglichen Hauptergebnisse in den Hintergrund getreten sind. Dies hat zu einer schwerwiegenden Verzerrung der Berichterstattung und damit einer überoptimistischen Einschätzung der Möglichkeiten einer lipid-senkenden Intervention beigetragen. Brett hat in diesem Zusammenhang von »curious language« gesprochen, in der positive Teilaspekte überbetont und ungünstige abgewertet werden (Brett 1989). Es ist daher kaum verwunderlich, daß sich auch in der Häufigkeit der Zitate Unterschiede nachweisen lassen. In einer kürzlich erschienenen Arbeit (Ravnskov 1992) wurde gezeigt, daß (vermeintlich) positive Studienergebnisse auffällig viel häufiger zitiert werden als skeptische Kommentare oder negative Ergebnisse.

Berücksichtigt man die Ergebnisse der hier diskutierten Primärpräventionsstudien, so ergibt sich keine Rechtfertigung für die Durchführung von Screening-Programmen oder für breit angelegte Diät-empfehlungen. Hier von »Medical imperative« zu sprechen (Leaf und Ryan 1990) heißt, die publizierten Fakten nicht zur Kenntnis zu nehmen. Es mag andere Gründe geben, ein Präventionsprogramm einzurichten. In diesem Fall muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß solche Programme große finanzielle und personelle Ressourcen verbrauchen. Es ist der besondere Charakter von Präventionsmaßnahmen, daß diese Ressourcen von der gesunden Bevölkerung verbraucht werden. Folgt man den Vorschlägen der »Nationalen Cholesterin-Initiative«, so würden mehr als 80 % aller Deutschen über 40 Jahre zu »Patienten« erklärt und behandelt werden müssen, und dies, wie die dargestellten Ergebnisse zeigen, mit höchst zweifelhaften Erfolgsaussichten. Es erscheint besonders geboten, über eine solche Verteilung von Ressourcen in einer Zeit nachzudenken, in der zahlreiche Probleme der medizinischen Versorgung von Patienten, Alten und Behinderten einer dringenden Lösung bedürfen.

Literaturverzeichnis

- Assmann, G. et al.: Nationale Cholesterin-Initiative. Dtsch Ärztebl 1990, 87: C846-862
- Brett, A.S.: Treating hypercholesterolemia. How should practicing physicians interpret the published data for patients? N Engl J Med 1989, 321: 676-680
- Committee of Principal Investigators: A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Brit Heart J 1978, 40: 1069-1118
- Committee of Principal Investigators: WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clifibrate to lower serum cholesterol: Final mortality follow-up. Lancet 1984, II: 600-604
- Dayton, S., Pearce, M.L., Hashimoto, S., Dixon, W.J., Tomiyasu, U.: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation 1969, 40 (Suppl. II): 1-63
- Dorr, A.E., Gundersen, K., Schneider, J.C., Spender, T.W., Martin, W.B.: Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients - effect on serum cholesterol and mortality. J Chron Dis 1978, 31: 5-14
- Frantz, I.D., Dawson, E.A., Ashman, P.L., Gatewood, L.C., Bartsch, G.E., Kuba, K., Brewer, E.R.: Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. Arteriosclerosis 1989, 9: 129-125
- Frick, H., Elo, O., Haapa, K., Heinonen, O.P., Heisalmi, P., Helo, P., Huttunen, J.K., Kaitaniemi, P., Koskinen, P., Manninen, V., Mäenpää, H., Mäliköinen, M., Mäntäri, M., Norola, S., Pasternack, A., Pikkarainen, J., Romo, M., Sjöblom, T., Nikkilä, E.A.: Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with Gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. New Engl J Med 1987, 317: 1237-1245
- Hjermann, I., Holme, I., Velve Byre, K., Lerren, P.: Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Lancet 1981, II: 1303-1310
- Leaf, A., Ryan, T.J.: Prevention of coronary artery disease. A medical imperative. N Engl J Med 1990, 323: 1416-1419
- Lipid Research Clinics Program: The coronary primary prevention trial: design and implementation. J Chron Dis 1979, 32: 609-631
- Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. J Amer Med Ass 1984, 251: 351-364
- Mäntäri, M., Elo, O., Frick, H., Haapa, K., Heinonen, O.P., Heisalmi, P., Helo, P., Huttunen, J.K., Kaitaniemi, P., Koskinen, P., Manninen, V., Mäenpää, H., Mäliköinen, M., Norola, S., Pasternack, A., Pikkarainen, J., Romo, M., Sjöblom, T., Nikkilä, E.A.: The Helsinki Heart Study: Basic design and randomization procedure. Europ Heart J 1987, 8 (Suppl. I): 1-29
- Miettinen, T.A., Huttunen, J.K., Naukkarinen, V., Strandberg, T., Mattila, S., Kumlin, T., Sama, S.: Multifactorial primary prevention of cardiovascular disease in middle-aged men. J Amer Med Ass 1985, 254: 2097-2102
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. J Amer Med Ass 1982, 248: 1465-1477
- Ravnskov, U.: Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. Brit Med J 1992, 305: 15-19
- Skrabaneck, P., McCormick, J.: Torheiten und Trugschlüsse in der Medizin. Verlag Kirchheim & Co (Mainz) 1991
- Wilhelmsen, L., Berglund, G., Elmfeldt, D., Tibblin, G., Wedel, H., Pennert, K., Vedin, A., Wilhelmsson, C., Werk, L.: The multifactor primary prevention trial in Göteborg, Sweden. Europ Hear J 1986, 7: 279-288
- World Health Organization European Collaborative Group: An international controlled trial in the multifactorial prevention of coronary heart disease. Int J Epidemiol 1974, 3: 219-224
- World Health Organization European Collaborative Group: European collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease. Final report on the 6-year results. Lancet 1986, I: 869-872