

Johannes G. Schmidt

# Wie sinnvoll ist ein Cholesterin-Screening?

Prakt. Arzt,  
cand. MMSc (clinical  
epidemiology)

## Einleitung

In Forschung und Praxis wird das Problem des Screenings meist ausschließlich auf die Frage reduziert: »Kann eine Früherkennung bzw. eine Risikofaktor-Behandlung die Folgekrankheit kausal beeinflussen oder nicht?« Aus einer umfassenden epidemiologischen Sichtweise wäre allerdings die Frage wichtig: »Überwiegen die erwünschten Auswirkungen eines Screenings die unerwünschten Auswirkungen, und mit Hilfe welcher Parameter sollen solche Wirkungen gemessen werden?«

Obschon die zweite Fragestellung für die Nutzenbeurteilung einer Screening-Maßnahme vom Leser ohne weiteres als die entscheidendere erkannt wird, werden Früherkennung und Screening heute (noch) zumeist nach der ersten Fragestellung beurteilt [vgl. auch (1, 2)]. Die klinische Medizin war immer vorrangig an Wirkungsmechanismen innerhalb ihrer pathogenetischen Modelle interessiert mit der Folge, daß die in epidemiologischen Studien aufgezeigten (möglichen) pathogenetischen Zusammenhänge schnell auch als Interventions-Anweisungen verstanden wurden. Die *quantitative* Bedeutung einer solchen Intervention blieb dabei unberücksichtigt. Andererseits war den (klassischen) Epidemiologen die Reduktion einer häufigen Krankheit volksgesundheitlich so bedeutsam, daß sich eine Risikofaktoren-Behandlung unbedingt zu lohnen schien. Bei dieser quantitativen Beurteilungsweise blieb die *individuelle* Perspektive mit den gesamten Auswirkungen auf den potentiellen Patienten unberücksichtigt.

Die entscheidende Frage, ob bei Berücksichtigung und quantitativer Gewichtung aller er-

wünschten und unerwünschten Auswirkungen ein »Netto-Nutzen« eines Cholesterin-Screenings erkennbar bleibt, wird deshalb praktisch nie gestellt und beantwortet.

Mit der Entwicklung der *klinischen Epidemiologie* erfolgt eine Integration quantitativer epidemiologischer Methoden in die Individualmedizin des niedergelassenen bzw. klinisch tätigen Arztes. Erkenntnisse über Körperfunktionen und deren Steuerung (z. B. Cholesterin-Ablagerung und Durchblutung) geben in diesem neuen Paradigma zwar nach wie vor zu wichtigen Fragestellungen und Ideen über In-

**Nützt das Screening mehr als es schadet?**

---

*Wichtig für die Beurteilung des Cholesterin-Screenings ist die Häufigkeit erwünschter und unerwünschter Auswirkungen einer Cholesterin-Senkung. Auf 1000 Behandlungsjahre lassen sich lediglich zwei bis drei Infarkte verhindern. Die übergroße Mehrheit der durch ein Screening erfaßten Hypercholesterinämie-Patienten kann wegen der praktisch unmöglichen individuellen Infarkt-Voraussage von vornherein keinen Nutzen erwarten, wird hingegen sowohl den unerwünschten Wirkungen einer erzwungenen Patientenrolle wie auch den Risiken der medikamentösen Behandlung ausgesetzt. Im gleichen Ausmaß, in dem sich die Infarkt-Mortalität senken läßt, steigt die Rate an Todesfällen durch andere Ursachen an.*

*Der Nachweis für die Infarkt-Wirksamkeit diätetischer Maßnahmen ist bisher ausgeblieben, ein Behandlungsnutzen für Frauen sowie für über 65jährige ist nicht erwiesen. Das Problem einer zuverlässigen Cholesterinspiegel-Bestimmung im Alltag ist noch ungelöst.*

---

**Zum Inhalt**

**Eine Senkung der Infarkt- oder der Gesamt-Mortalität konnte in keiner Cholesterin-Studie aufgezeigt werden**

terventions-Möglichkeiten Anlaß, die Wirksamkeit einer Intervention *und die Größenordnung einer Wirkung* müssen danach jedoch *empirisch* im epidemiologischen Experiment untersucht werden.

Ein eindeutiger Nutzen entsteht erst, wenn eine Intervention meßbar Tod, Krankheit und Leiden vermindert, obwohl es häufig verführerisch ist, den Einfluß auf Laborwerte, EKG-Kurven oder eine Tumorgroße als Erfolgsmaßstab zu nehmen. Ein eindeutiger Nutzen ist also erst dann gegeben, wenn durch eine Intervention meßbar mehr Leiden vermindert als geschaffen wird.

### **Die Darstellung aus Sicht der »Cholesterin-Lobby«**

Heutige Screening- und Behandlungsempfehlungen stützen sich weitgehend auf zwei Untersuchungen.

In der Studie der *Lipid Research Clinics* (3) erlitten nach sieben Behandlungsjahren von 1900 Probanden in der Placebo-Gruppe 187 einen Herzinfarkt, verglichen mit 155 der 1906 mit Colestyramin Behandelten. In der *Helsinki Heart Study* (4) bekamen nach fünf Behandlungsjahren 84 von 2030 Probanden in der Placebo-Gruppe einen Herzinfarkt, verglichen mit 56 der 2051 mit Gemfibrozil Behandelten. Somit konnten 1,7 bzw. 1,4% der behandelten Hypercholesterinämiker im Zeitraum von sieben bzw. von fünf Jahren einen Behandlungsnutzen in Form eines verhüteten Infarktes erfahren. Die Chance, ohne Infarkt die nächsten fünf Jahre zu überleben, erhöht sich also von 93,0% ohne Behandlung auf 94,2% (Colestyramin-Studie) bzw. von 95,9% auf 97,3% (Gemfibrozil-Studie).

Entscheidet man sich im Einzelfall *für* eine Behandlung (und damit indirekt auch für ein Screening), so sind die Studienergebnisse in dieser Form, das heißt in *absoluten Risiken*, am aussagekräftigsten. Vergewärtigt man sich diese Zahlen zudem in ihrer praktischen Bedeutung, entsteht die Frage, ob ein bis zwei verhinderte Infarkte Nebenwirkungen bei 98 bis 99% der umsonst Behandelten tatsächlich mehr als aufwiegen können.

Von den Studienautoren und ihren »Abschreibern« werden die Ergebnisse jedoch durchweg in Form *relativer Risiken* dargestellt; es wird dann von einer praktisch wenig aussagekräftigen Infarkt-Reduktion von 19 bzw. 34% gesprochen, um die Studienergebnisse im besten Lichte erscheinen zu lassen.

Keine der Langzeitstudien zur Cholesterinsenkung konnte bisher eine Senkung der *Infarkt-Mortalität* oder der *Gesamt-Mortalität* durch eine Hypercholesterinämie-Behandlung aufzeigen. Im Gegenteil, eine frühere Langzeitstudie mit Verwendung von Clofibrat zeigte einen dramatischen *Anstieg der Gesamt-Mortalität um 44% unter der Behandlung* (5). Die Zahl zusätzlicher Todesfälle in der Clofibrat-Gruppe war sogar größer als die Anzahl der verhinderten (zumeist nicht-tödlichen) Infarkte.

Dieses eher ernüchternde Resultat wird von den Autoren der Helsinki-Studie mit der Bemerkung abgetan, »diese Mortalitäts-Zunahme hätte die Aufmerksamkeit von den Hauptergebnissen jener Studie« (nämlich der Infarkt-Reduktion) abgelenkt (4). Obschon viele Experten und Arbeitsgruppen diese »Schlußfolgerung« übernommen haben, muß dem unvoreingenommen und praktisch denkenden Leser eine solche Sichtweise als merkwürdig erscheinen. Die Reduktion einiger zumeist nicht-tödlicher Infarkte kann für uns und unsere Patienten ja nicht einfach als Hauptsache erklärt werden, wenn gleichzeitig mehr Patienten in der Behandlungsgruppe als in der Placebogruppe versterben.

Es mag verständlich sein, daß Forscher, die in jahrelanger Arbeit die wichtigen Langzeitstudien durchführten, die Ergebnisse *über-optimistisch* interpretieren. Als praktisch tätige Ärzte müssen wir unsere Patienten jedoch unvoreingenommen beraten. Dazu ist eine Darstellung der Screening-Möglichkeiten und der Resultate entsprechender Interventionsstudien anhand praktisch aussagekräftiger Parameter notwendig (Parameter, die in der Flut der oftmals etwas simplen Arbeitsgruppen-Empfehlungen durchwegs unberücksichtigt bleiben [vgl. z. B. (7)]). Mit anderen Worten: Entscheidend für die Beratung unserer Patienten (und damit der Bevölkerung) sind Nutzen und Schaden des Cholesterin-Screenings *in absoluten Risiken*.

### **Anatomie von Cholesterin-Grenzwerten**

Sowohl die öffentliche Diskussion als auch die professionelle Perzeption des Cholesterin-Problems scheint *wichtige epidemiologische Größen zu ignorieren* und damit die Proportionen verloren zu haben. Welchem Arzt oder Laien ist denn heute noch klar, daß die *meisten Infarkte bei Menschen mit normalem Cholesterinspiegel* auftreten, und daß ein unbehan-

**Für praktisch tätige Ärzte ist eine Aussage in absoluten Risiken erforderlich**

Die Diskussion hat die Proportionen verloren: die meisten Infarkt-Patienten haben normale Cholesterinspiegel

Je tiefer der Grenzwert, desto mehr Individuen werden unnötig zu »Risikopatienten«

Grenzwerte sind willkürlich gewählt und nicht festlegbar

delder hoher Cholesterinspiegel noch lange nicht zwingend zu einem Infarkt führen muß?

Was wir recht genau voraussagen können, sind *Gruppen-Risiken*. So werden innerhalb von sechs Jahren von einer Gruppe von 100 nichtrauchenden normotonen 50jährigen Männern mit einem Serumcholesterin von beispielsweise 7,3 mmol/l (285 mg/dl) *sechs* einen Infarkt erleiden, von 100 nichtrauchenden normotonen 50jährigen Männern mit einem Cholesterin von 5,4 mmol/l (210 mg/dl) werden *vier* einen Infarkt erleiden (vgl. Framingham-Tabellen). 94 der Männer mit hohem Cholesterin bzw. 96 der Männer mit normalem Cholesterin werden somit infarktfrei bleiben. Welche der Männer *im Individual-Fall* infarktgefährdet sind, läßt sich anhand des immerhin deutlich unterschiedlichen Cholesterinspiegels jedoch überhaupt nicht voraussagen. Wenn man also noch einigermaßen vernünftige Aussagen über den Gesundheitszustand ganzer Gruppen bzw. *Bevölkerungen* mit hohem oder tiefem Durchschnitts-Cholesterin machen kann (in unserem Beispiel hätte die eine Gruppe eine 50% höhere Infarkt-Inzidenz), so läßt sich anhand eines Cholesterinspiegels im *Individual-Fall* fast nur Belangloses über den Gesundheitszustand bzw. das Infarkt-Risiko aussagen: Es ist doch praktisch das gleiche, ob meine Chance infarktfrei zu bleiben, 96 oder 94% bzw. mein Infarktrisiko sechs oder vier Prozent beträgt.

Wie schwierig und willkürlich Grenzwert-Festlegungen bleiben, kann anhand der Aussagekraft solcher Grenzwerte am Beispiel asymptomatischer Männer im mittleren Alter dargestellt werden (*Tab. I*). Wie immer der Grenzwert zwischen »normalen« und »zu hohen« Cholesterin-Werten auch definiert wird, ein solcher Grenzwert erweist sich als nicht sehr valide.

Setzen wir als Grenzwert beispielsweise 6,5 mmol/l (250 mg/dl) fest, so erzielen wir eine *Spezifität* von rund 70% in der Voraussage eines künftigen Infarkt-Ereignisses. Dies bedeutet, daß 70% der Infarkt-Freien richtig als risikofrei klassifiziert worden sind und 30% aller Infarkt-Freien zu »Risiko-Patienten« werden. Würden wir den Grenzwert auf 5,2 mmol/l (200 mg/dl) festlegen, so betrüge die Spezifität 25%, das heißt, nur noch 25% der Infarkt-Freien würden richtig als risikofrei klassifiziert, 75% aller Infarkt-Freien würden zu »Risiko-Patienten«. Je tiefer der Grenzwert, um so größer wird der Anteil der Bevölkerung, der fälschlich und unnötig zur Risikopopulation erklärt wird.

Entscheidend für das Individuum ist der *positive predictive value* (positiver Vorhersagewert): Mit einem Grenzwert von 6,5 mmol/l wird bei 12% der so definierten Hypercholesterinämiker ein Infarkt in den nächsten zehn Jahren korrekt vorausgesagt, mit einem Grenzwert von 5,2 mmol/l sind es 8%. Bei einem Grenzwert von 6,5 mmol/l wird somit bei 88% der gescreenten Hypercholesterinämiker fälschlich ein Infarkt-Risiko unterstellt, bei einem Grenzwert von 5,2 mmol/l werden gar 92% der »Risiko-Patienten« solcherart *falsch positiv* klassifiziert.

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

Die *Sensitivität* bemißt den Anteil der Infarkt-Gefährdeten, der durch einen bestimmten Grenzwert erfaßt wird. Bei einem Grenzwert von 6,5 mmol/l würden nicht ganz 50% der Männer, die einen Infarkt erleiden werden, erfaßt, bei einem Grenzwert von 5,2 mmol/l würden 84% dieser Männer erfaßt. Je tiefer der Grenzwert, um so größer wird der Anteil aller prospektiven Infarkt-Patienten, die als Risikopatienten erfaßt werden.

Aus dieser »Anatomie des Cholesterinspiegels« läßt sich als praktische Folgerung herauslesen, daß bei jedweder Grenzwert-Festlegung bis hinauf zu 7,7 mmol/l (300 mg/dl) immer ein Risiko von 80 bis 90% besteht, Patienten fälschlich zu klassifizieren und zu behandeln. Gleichzeitig hat ein als »normal« klassi-

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

\* PPV = »positive predictive value« (positiver Vorhersagewert): Infarktrisiko der mit dem entsprechenden Grenzwert definierten Hyper-Cholesterinämiker.

\*\* NPV = »negative predictive value« (negativer Vorhersagewert): Chance der Infarkt-Freiheit der mit dem entsprechenden Grenzwert definierten Normo-Cholesterinämiker

Tabelle I: Cholesterin als Infarkt-Prädiktor. Pooling-Projekt, zehn Jahre Follow-up (Quelle: [8])

**Der Grenzwert läßt eben keine individuell relevante Risikochätzung zu**

fizierter Mann mittleren Alters immer ein Risiko von wenigstens vier und höchstens sieben Prozent, einen Infarkt zu erleiden, wie tief oder hoch der Grenzwert (zwischen 4,5 und 7,7 mmol/l) auch festgelegt wird.

Wie kann ich da einem Patienten aufgrund eines von wem und wie hoch auch immer festgelegten Grenzwertes mitteilen, er sei infarktgefährdet und deshalb behandlungsbedürftig, bzw. es sei »alles in Ordnung«?

Aus einer bevölkerungsweiten Sichtweise kann man dem Dilemma nicht ausweichen, daß bei einem *hohen* Grenzwert zwar weniger Gesunde zu Risikopatienten gemacht, aber die große Mehrzahl der künftigen Infarktpatienten »verpaßt« werden (bei 6,5 mmol/l: 30% der gesunden Männer mittleren Alters werden zu falsch klassifizierten Patienten, 51% der Infarktpatienten werden »verpaßt«), und daß bei einem *tiefen* Grenzwert zwar weniger der künftigen Infarktpatienten »verpaßt«, aber die große Mehrzahl der Gesunden zu Risikopatienten gemacht werden (bei 5,2 mmol/l: 75% der Ge-

sunden werden zu falsch klassifizierten Patienten, 16% der Infarktpatienten werden »verpaßt«).

Screening ist Frühdiagnose und damit auch Diagnostik. Diagnostik ist nur sinnvoll, wenn daraus relevante therapeutische Konsequenzen erwachsen. Die Sinnhaftigkeit des Cholesterin-Screenings kann deshalb am besten überprüft werden, wenn wir uns die therapeutischen Konsequenzen vor Augen führen.

## Ausmaß der möglichen Infarkt-Reduktion

Beim Cholesterin-Screening handelt es sich um eine sogenannte primärpräventive Maßnahme, das heißt, um eine Cholesterinspiegel-Bestimmung bei Herz-Kreislauf-gesunden Menschen (die Cholesterin-Bestimmung bei einem Infarkt- oder Gefäß-Patienten gehört zur Krankheitsabklärung und nicht in den Bereich des Screenings). Bisher liegen nur *medikamentöse* Langzeitstudien zur Behandlung der asymptomatischen Hypercholesterinämie vor. Darin wurden nur Männer eingeschlossen (3, 4, 9) (Tab. II).

Beim Vergleich dieser drei Langzeitstudien fällt auf, daß die *Clofibrat-Studie* an einer relativ risikoarmen Studienpopulation durchgeführt wurde (7,4 Infarkte in 1000 Probanden-jahren). Folglich bestand in dieser Studie von vornherein die Notwendigkeit, viele »Patienten« zu behandeln, um bei einigen wenigen einen Infarkt zu verhüten: 99,3% der »Patienten« wurden fünf Jahre einer Behandlung und deren Nebenwirkungen ausgesetzt, ohne je einen Nutzen erwarten zu können. Dies könnte mindestens teilweise den massiven Anstieg der Gesamtmortalität auf 44% in dieser Studie erklären.

In der *Gemfibrozil-Studie* war mit einer Infarktrate von 8,2 pro 1000 Probandenjahre das Risiko auch noch relativ klein; die Interventions-Maßnahme war hingegen in bezug auf den möglicherweise entscheidenden Risikofaktor HDL/LDL-Quotient erfolgreicher (19% Reduktion). Wie mit Clofibrat war mit dieser von Clofibrat hergeleiteten und systemisch wirkenden Substanz die Gesamt-Sterberate unter der Behandlung höher, wenn auch nur geringfügig (6%) und nicht statistisch signifikant.

In die *Colestyramin-Studie* wurden nur Probanden nach einer erfolglosen diätetischen Therapie aufgenommen. Dies erklärt sicher zum Teil die höhere Infarkt-Inzidenz. Unter Colestyramin konnte keine Erhöhung der Ge-

**Welche diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen hat ein Screening bei Gesunden?**

	Durchschnittsalter	Durchschnittlicher Cholesterinspiegel	Cholesterinsenkung
WHO-Studie (Clofibrat)	46 Jahre	6,5 mmol/l (250 mg/dl)	9%
LRC-CPPT (Colestyramin)	48 Jahre	7,5 mmol/dl (290 mg/dl)	8,5% (im Vergleich zu Placebo)
Helsinki-Studie (Gemfibrozil + Diät)	47 Jahre	7,5 mmol/l (289 mg/dl)	9%

  

	Infarkte (alle, inklusive nicht-tödliche)			p-Wert
	Inzidenz Kontrollgruppe	Reduktion relativ	absolut	
WHO-Studie (n = 10 627)	7,4 pro 1000 jährlich	20%	1,5 pro 1000 jährlich	p = 0,03
LRC-CPPT (n = 3806)	14,1 pro 1000 jährlich	17%	2,4 pro 1000 jährlich	p = 0,07 (n. s.)
Helsinki-Studie (n = 3081)	8,2 pro 1000 jährlich	34%	2,8 pro 1000 jährlich	p = 0,01
Alle drei kombiniert		23%		p < 0,01

Tabelle II: Infarkt-Reduktion in den Langzeitstudien zur medikamentösen Cholesterin-Senkung

**Eine zuverlässige Cholesterinbestimmung ist in der Praxis nicht gegeben**

samt-Mortalität beobachtet werden (5% Reduktion), möglicherweise im Zusammenhang mit der nicht-systemischen Wirkungsweise und der damit verbundenen geringen Toxizität der Ionenaustauschharze. Die Infarkt-reduktion in dieser Studie war allerdings nach den konventionellen Kriterien statistisch nicht signifikant ( $p = 0,07$ ; die Autoren hatten nachträglich nach einem unkonventionellen statistischen Test gesucht, der die Studienergebnisse in ihrem Sinne »retten« sollte).

Jedenfalls zeigen die Ergebnisse aller drei Studien das erwartete Dilemma auf, daß bei der prophylaktischen Therapie asymptomatischer Hypercholesterinämiker zwangsweise um die 97 bis 98% der Patienten ohne möglichen Nutzen mitbehandelt werden müssen.

Zum Dilemma der mangelnden Aussagekraft eines Grenzwertes gesellen sich Klassifizierungs-Probleme durch unvermeidliche Ungenauigkeiten in der alltäglichen Labor-Praxis (10). Ein kürzlich publizierter Bericht über eine Quote von 10% Fehl-Klassifikation mit dem Reflotron-System entspricht bereits einer ausgezeichneten und im Alltag kaum realisierten Labor-Genauigkeit (11). Nicht genug: Der individuelle Cholesterinspiegel ist eine so schwankende Größe, daß auch unter konstanter Diät Standard-Abweichungen vom Mittelwert von 5 bis 10% die Regel sind (12). In 95% der Zeit schwankt der Cholesterinspiegel also 10 bis 20% vom Mittelwert nach oben und unten, gelegentlich (in 5% der Zeit) sogar noch weiter. Das Problem einer zuverlässigen Cholesterin-Bestimmung ist in der Praxis also noch nicht gelöst. Man muß deshalb davon ausgehen, daß Hypercholesterinämie-Fehlklassifikationen im Alltag häufig sind, und daß die in Studien erzielten Ergebnisse dadurch »verdünnt« werden.

**Dilemma: 97 von 100 asymptomatischen Hypercholesterinämikern können keinen Nutzen von der Therapie erwarten – wohl aber Nebenwirkungen**

### Unerwünschte Auswirkungen des Cholesterin-Screenings

Würde ein Screening und eine Behandlung einem großen Teil der plötzlich zu Patienten gewordenen Menschen tatsächlich nützen, könnte man die in der Flut der Empfehlungen übergangenen unerwünschten Wirkungen tatsächlich mit einigem Recht vernachlässigen. Ein »Hypercholesterinämie-Patient«, dem eine Etikettierung als Risikopatient und eine Behandlung nur eine Nutzen-Chance von wenigen Prozent offerieren kann, dürfte hingegen an den unerwünschten Wirkungen eines Screen-

ings und einer medikamentösen Behandlung sehr wohl interessiert sein.

Obschon die Studienpopulation der drei Langzeit-Studien insgesamt 18500 Probanden ausmachte und 9300 davon »wegen zu hohem Cholesterin« behandelt wurden (in rund 52000 Behandlungsjahren), ist eine statistisch signifikante Senkung der *Infarkt-Sterblichkeit* (auch in einer gepoolten Analyse) ausgeblieben (Tab. III).

Auch ohne Einbeziehung der »ungünstigen« Clofibrat-Studie ist festzustellen, daß der Reduktion der Infarkt-Mortalität um 28% ein ebenso deutlicher Anstieg der übrigen Todesfälle um 34% gegenübersteht. Beide Beobachtungen beruhen auf einem etwa identischen statistischen Vertrauen ( $p = 0,1$  bzw.  $0,12$ ). Insgesamt haben die Langzeitstudien die Nicht-Infarkt-Mortalität so deutlich erhöht, daß eine Behandlung mittels Lipidsenkern nicht nur vom Standpunkt der Infarkt-Reduktion betrachtet werden darf.

Da etwa ein Viertel der Infarkte tödlich verlief, mag eine zehnjährige Behandlung bei rund einem halben Prozent asymptomatischer Hypercholesterinämiker einen Infarkt-Todesfall verhindern. Eine zehnjährige Cholesterin-Senkung bei den übrigen 99,5% Behandelten kann hingegen mit möglichen Mortalitäts-Effekten in Verbindung gebracht werden. Aufgrund neuer, qualitativ guter Studien ist beispielsweise die Beziehung zwischen einem niedrigen Choleste-

	3 Studien gepoolt*	2 Studien gepoolt**
Infarkt-mortalität	16% Senkung $p = 0,24$	28% Senkung $p = 0,10$
Nicht-Infarkt-mortalität	54% Anstieg $p < 0,01$	34% Anstieg $p = 0,12$
Gesamt-mortalität	20% Anstieg $p = 0,06$	1% Senkung $p > 0,5$

\* alle drei erwähnten Studien.

\*\* Gemfibrozil-Studie und Colestyramin-Studie.

Tabelle III: Kombinierte Analyse der Lipid-Studien

rin und einer erhöhten Krebsrate noch immer ein seriöses Argument (13). Solche möglichen unerwünschten Mortalitätseffekte sind zwar nicht groß, aber offensichtlich auch nicht kleiner als die geringe Wirkung der Cholesterin-Senkung auf die Infarkt-Sterblichkeit.

Das neue Präparat *Lovastatin* (Mevinacor®) zeigt zwar stärker cholesterinsenkende Eigenschaften als herkömmliche Lipidsenker, die

Wirkung auf Infarkt- und Gesamt-Mortalität ist in Langzeitstudien jedoch bisher nicht untersucht worden. Die die Cholesterin-Synthese beeinflussenden Fibrate haben in Langzeitstudien durchwegs eine Erhöhung der Gesamt-Mortalität zur Folge gehabt. Ob sich Lovastatin in dieser Beziehung günstiger oder ungünstiger verhält, läßt sich heute nicht voraussagen.

Bedeutsamer als die (vor allem bei Behandlungsbeginn auftretenden, vorwiegend gastrointestinalen) Nebenwirkungen der Lipidsenker sind unerwünschte Wirkungen und Befindlichkeitsbeeinträchtigungen durch das Screening selbst. Vom Hypertonie-Screening ist bekannt, daß allein schon die Etikettierung als Risikopatient zu einer Verdoppelung der Abwesenheitsrate vom Arbeitsplatz führen kann und bei bis zu 20% der nun in eine Krankheitsrolle geratenen Risikopersonen vermehrt Depressionen und diffuse Befindlichkeitsstörungen erzeugt (14–16). Ein praktisch tätiger Arzt erlebt solche Auswirkungen des Screenings nicht allzu selten. Solche »intangible« Folgen des Cholesterin-Screenings sind bisher jedoch kaum untersucht worden, obwohl diese im Vergleich zu den seltenen Nutzens-Ereignissen häufig auftreten.

Möglicherweise  
neurotisiert das  
Screening viele  
Patienten

### Schlußfolgerung

Eine nüchterne Betrachtung einer cholesterinsenkenden Behandlung bei symptomloser Hypercholesterinämie führt zum Schluß, daß durch die Intervention verhinderte und erzeugte Morbidität bzw. Mortalität sich etwa die Waage halten. Die Zahl der verhinderten Infarkte ist so gering, daß die kumulierten Medikamenten-Nebenwirkungen ins Gewicht fallen. Genauso sicher bzw. unsicher wie Infarkt-Todesfälle verhindert werden, nimmt die Rate an anderen Todesursachen zu.

Auch ist die Wirkung einer diätetischen Behandlung bzw. Cholesterin-Senkung auf die Infarktrate von Frauen sowie bei den über 65jährigen bisher nicht gezeigt worden (10).

Zum nicht erwiesenen Gesamtnutzen einer Behandlung der asymptomatischen Hypercholesterinämie gesellt sich das Problem der individuell unmöglichen Klassifizierung einer pathologisch und prognostisch relevanten Hypercholesterinämie und der nicht zu vernachlässigenden Fehl-Klassifizierungen durch Laborungenauigkeiten. Damit ist ein Cholesterin-Screening in der gesunden asymptomatischen Bevölkerung nicht sinnvoll und könnte insgesamt sogar nachteilige Auswirkungen haben.

Ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung einer Hypercholesterinämie bei bereits manifester Herz-Kreislauf-Erkrankung günstiger ist, läßt sich aus den Studien zur prophylaktischen Behandlung asymptomatischer Menschen nicht ablesen. Diese Frage ist somit nicht Gegenstand einer Beurteilung des Cholesterin-Screenings.

### Literatur

1. Schmidt, J. G.: The epidemiology of mass mammography: A plea for a valid measure of benefit. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43: 215–225.
2. Schmidt, J. G.: Response to Dr. Shapiro's dissent. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43: 235–239.
3. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–364.
4. Frick, M. H., Elo, O., Haapa, K., et al.: Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1237–1245.
5. Schmidt, J.: Risiko und Nutzen einer Behandlung: das Beispiel Clofibrat. *Schweiz. med. Wschr.* 1987; 117: 773–776.
6. Brett, A. S.: Treating hypercholesterolemia: How should practicing physicians interpret the published data for patients? *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 676–680.
7. Arbeitsgruppe Lipide der Schweizerischen Stiftung für Kardiologie: Lipide und die Prävention der koronaren Herzkrankheit: Diagnostik und Maßnahmen. *Schweiz. Ärztezeit.* 1989; 70: 1279–1292.
8. Stamler, J.: Lifestyle, major risk factors, proof and public policy. *Circulation* 1978; 58: 3–19.
9. Committee of Principal Investigators: WHO trial on primary prevention of IHD with clofibrate to lower serum cholesterol: Final mortality follow-up. *Lancet* 1984; II: 600–604.
10. Moore, J. T.: The cholesterol myth. *The Atlantic Monthly*, September 1989.
11. Broughton, P. M., Bullock, D. G., and Cramb, R.: Improving the quality of plasma cholesterol measurements in primary care. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990; 198 (suppl): 43–48.
12. Hegsted, D. M.: Individual variation in serum cholesterol levels. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1987; 84: 6259–6261.
13. Isles, C. G., Hole, D. J., Gillis, C. R., et al.: Plasma cholesterol, coronary heart disease, and cancer in the Renfrew and Paisley survey. *Brit. med. J.* 1989; 298: 920–924.
14. Bloom, J. R., and Monterossa, S.: Hypertensive labelling and sense of well-being. *Am. J. Publ. Health* 1981; 71: 1228–1232.
15. Haynes, R. B., et al.: Increased absenteeism from work after detection and labelling of hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 741–744.
16. MacDonald, L. A., Sackett, D. L., Haynes, R. B., et al.: Labelling in Hypertension: A review of the behavioural and psychological consequences. *J. Chron. Dis.* 1984; 37: 9330–942.

Johannes G. Schmidt  
Prakt. Arzt  
cand. MMSc (clinical epidemiology)  
z. Zt. Regionalspital  
CH-8850 Einsiedeln/Schweiz

Verhinderte  
und erzeugte  
Morbidität hal-  
ten sich in etwa  
die Waage