

A. von Eckardstein
H. Schulte
G. Assmann

Vergleich internationaler Konsensus-Empfehlungen zur Erkennung des präsymptomatischen Hochrisikopatienten für den Herzinfarkt in Deutschland

Eingegangen: 22. April 2004
Akzeptiert: 13. Juli 2004

Kommentar zu den Autoren:
Alle drei Autoren sind oder waren maßgeblich an der PROCAM-Studie und an der Verfassung der hier diskutierten Empfehlungen der International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease/International Atherosclerosis Society beteiligt.

Arnold von Eckardstein (✉)
Institut für Klinische Chemie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich, Switzerland
Tel.: 01-255/22 60
Fax: 01-255/45 90
E-Mail: Arnold.voneckardstein@usz.ch

Helmut Schulte · Gerd Assmann
Institut für Arterioskleroseforschung
Domagkstraße 3
48149 Münster, Germany

Gerd Assmann
Institut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin
Zentrallaboratorium
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster, Germany

Comparison of international recommendations for the recognition of asymptomatic high risk patients for a heart attack in Germany

■ **Summary** The recommendations of the International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease/International Atherosclerosis Society (ITF/IAS), the US-American Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Programs (ATP III) and the 3rd Joint European Guidelines (3JE) for the prevention coronary heart disease (CHD) show good agreement in tertiary prevention. All three guidelines recommend that patients with manifest CHD should have a blood pressure below 140/90 mm Hg and LDL-cholesterol below 2.6 mmol/l (100 mg/dl). By contrast, the three recommendations differ with respect to the prevention of cardiovascular events in asymptomatic high risk patients (secondary prevention), notably in the strategy to be used for risk assessment. Both the ITF/IAS guidelines and the 3JE guidelines can be adapted and realized in the various European countries. We therefore compared the prognostic values of the three recommendations by applying them to the data of male participants of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. The ITF/IAS recommenda-

tions show the highest specificity (94.5%), positive predictive value (32.0%) and diagnostic efficacy (90.5%); the 3JE guidelines have the highest sensitivity (64.6%) but lowest specificity (77.9%), positive predictive value (17.5%) and diagnostic efficacy (77.0%). The application of the 3JE recommendations would target 25% of German men aged 35–65 years as cardiovascular high risk patients, by contrast to 7.5% through application of the ITF/IAS guidelines. In view of the limited resources in the public health system the application of the ITF/IAS guidelines in Germany appears more appropriate.

■ **Key words** Coronary heart disease – prevention
global risk estimation –
evidence based medicine

■ **Zusammenfassung** Die Empfehlungen der International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease/International Atherosclerosis Society (ITF/IAS), des US-amerikanischen Adult Treatment Panel III des National Cholesterol Education Programs (ATP III) und die 3rd Joint European Guidelines (3JE) zur Prävention der Koronaren Herzkrankheit (KHK) stimmen bezüglich der Tertiärprävention gut überein und empfehlen für Patienten mit manifester KHK die Senkung des

Blutdrucks unter 140/90 mm Hg und des LDL-Cholesterins unter 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Die Empfehlungen zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse beim asymptomatischen Hochrisikopatienten (Sekundärprävention) weichen voneinander ab, vor allem bezüglich der zur Risikoeinschätzung angewandten Strategie. Insbesondere die ITF/IAS- und 3JE-Empfehlungen erheben den Anspruch, national in den verschiedenen Ländern Europas umgesetzt zu werden. Deshalb verglichen wir die drei Empfehlungen anhand

der Daten von männlichen Teilnehmern der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) - Studie bezüglich ihrer diagnostischen Qualitäten. Die Empfehlungen der ITF/IAS zeigten die höchste Spezifität (94,5%), positive prädiktive Wertigkeit (32,0%) und diagnostische Effizienz (90,5%), die 3JE-Empfehlungen die höchste Sensitivität (64,6%) bei allerdings niedrigster Spezifität (77,9%), positiver prädiktiver Wertigkeit (17,5%) und diagnostischer Effizienz (77,0%). Bei Anwendung der 3JE-Empfehlungen

würden 25% der deutschen Männer im Alter von 35–65 Jahren als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten eingeschätzt, bei Anwendung der ITF/IAS-Empfehlungen nur 7,5%. Angesichts knapper Ressourcen im Gesundheitswesen erscheint damit die Entwicklung von deutschen Präventionsempfehlungen auf der Basis der ITF/IAS-Empfehlungen ratsam.

■ **Schlüsselwörter** Koronare Herzkrankheit – Prävention – globale Risikoabschätzung – Evidenz basierte Medizin

Einleitung

In den Industrienationen ist die koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Todesursache. Daher ist die Prävention der KHK eine wichtige gesundheitspolitische Aufgabe. Bei der Primärprävention wird die gesamte Bevölkerung über häufige und vermeidbare Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Übergewicht, Fehlernährung, Bewegungsarmut) aufgeklärt und zu deren Beseitigung bzw. Korrektur motiviert. Die Sekundärprävention ist eine Hochrisikostategie, bei der Patienten mit Arteriosklerose ohne klinische Manifestation („präsymptomatischer Patient“, „vulnerable patient“) mit stark erhöhtem kardiovaskulären Risiko (z. B. Diabetiker, genetisch Belastete, Patienten mit angiographisch, sonographisch oder computertomographisch nachgewiesener Arteriosklerose) identifiziert werden, um sie gezielt einer geeigneten Therapie zuzuführen. Bei der Tertiärprävention geht es schließlich um die Verhütung weiterer Ereignisse bei Patienten mit bereits manifester KHK [1].

Mit Statinen, Fibraten, Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten und Acetylsalicylsäure stehen heute mehrere Medikamenten-Gruppen zur Verfügung, für die in kontrollierten Interventionsstudien Sicherheit und therapeutischer Nutzen bezüglich der Prävention koronarer Ereignisse und Erhöhung der Lebenserwartung nachgewiesen wurden [2]. Diese protektiven Effekte scheinen zumindest teilweise unabhängig von direkten Effekten auf messbare Risikofaktoren vermittelt zu sein. So sprechen die Ergebnisse der Heart Protection Study dafür, dass jeder Patient mit klinisch manifester Arteriosklerose in koronaren, cerebralen oder peripheren Gefäßen unabhängig von der LDL-

Cholesterin-Konzentration mit einem Statin behandelt werden sollte [3].

Für die Tertiärprävention der koronaren Herzkrankheit wurde neben dem klinischen Nutzen auch der wirtschaftliche Vorteil einer medikamentösen Intervention mit diesen Medikamenten gezeigt [4], so dass die Schwelle für ihre Indikation bei Patienten mit klinisch manifester Arteriosklerose sehr niedrig sein muss. Angesichts dieser eindeutigen Datenlage stimmen alle amerikanischen, europäischen und internationalen Konsensus-Empfehlungen darin überein, dass bei Patienten mit manifester Arteriosklerose der koronaren, cerebralen oder peripheren Arterien das LDL-Cholesterin unter 2,6 mmol/l (= 100 mg/dl) und der systolische und diastolische Blutdruck ≤ 130 bzw. ≤ 80 mmHg sein sollen [5–7]. Trotzdem zeigen die Ergebnisse der EUROASPIRE-Studie, dass diese Empfehlungen in Klinik und Praxis unzureichend umgesetzt sind, d. h. bei vielen Patienten mit manifester KHK Blutdruck und Hypercholesterinämie nicht oder unzureichend behandelt sind [8].

Bei klinisch asymptomatischen Patienten, also in der Primär- und Sekundärprävention, ist der prädiktive Wert eines einzelnen Risikofaktors oft gering. Deshalb bedingt die Indikation einer therapeutischen Intervention aufgrund einzelner Risikofaktoren (z. B. lipidsenkende Therapie bei Hypercholesterinämie) ein ungünstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis, d. h. gemessen an den Ressourcen des (öffentlichen) Gesundheitswesens müssen zu viele Menschen behandelt werden, um ein koronares Ereignis zu verhüten. Bei gleichzeitigem Vorhandensein mehrerer Faktoren steigt das Herzinfarkttrisiko exponentiell an. Deshalb wurden für die Primär- und Sekundärprävention in Europäischen (3rd Joint European Guidelines = 3JE-Empfehlungen), Amerikanischen (Adult Treatment

Panel III des National Cholesterol Education Program=ATP III) und Internationalen Richtlinien (International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease/International Atherosclerosis Society=ITF/IAS) Grenzwerte für die Indikation einer (medikamentösen) Intervention vom Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren abhängig gemacht [5–7] (Tab. 1).

Entgegen ihrer großen Übereinstimmung in der Tertiärprävention, differieren diese Empfehlungen erheblich voneinander bei der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos präsymptomatischer Patienten. Sowohl die 3JE-Empfehlungen, die erstmals anlässlich des European Society of Cardiology Kongresses im September in Wien der Öffentlichkeit vorgestellt wurden [6], als auch die gemeinsamen ITF/IAS-Empfehlungen [5] konkurrieren in Europa darum, national umgesetzt werden, also auch in Deutschland. Die Autoren dieser Arbeit halten es für essentiell, dass es nun zur Formulierung einheitlicher Empfehlungen für Deutschland kommt, damit Sicherheit bei Ärzten und Patienten entsteht und durch einheitliche Stimme die Umsetzung evidenz-basierter Präventionsmedizin gegenüber den Geld- und Gesetzgebern durchgesetzt werden kann. Zur Versachlichung der Diskussion um die optimale Grundlage für eine nationale kardiovaskuläre Präventionsempfehlung werden die drei zur Diskussion stehenden amerikanischen, europäischen und internationalen Empfehlungen (3JE-Empfehlungen, ATP III bzw. ITF/IAS) verglichen.

Datenquellen

Die Empfehlungen von ATP III und ITF/IAS fußen auf den Daten prospektiver Bevölkerungsstudien, die seit den späten 1940er Jahren in der Nähe von Boston (Framingham-Studie) bzw. seit 1979 in Westfalen (PROCAM-Studie) durchgeführt werden. Der den ATP-III-Richtlinien zugrundeliegende Algorithmus wurde aus Daten von 2489 Männern und 2856 Frauen jeweils im Alter von 30–75 Jahren abgeleitet, von denen 383 Männer bzw. 227 Frauen im Laufe einer 12-jährigen Nachbeobachtung ein tödliches oder nicht-tödliches kardiales Ereignis erlitten [9]. Die nicht-tödlichen Ereignisse beinhalten neben dem Herzinfarkt auch das Auftreten einer Angina pectoris. Der in den ATP-III-Empfehlungen benutzte Algorithmus berücksichtigt allerdings nur die „harten“ Endpunkte (Herzinfarkt und Koronartod).

Die den Empfehlungen von ITF/IAS zugrundeliegenden PROCAM-Algorithmen wurden aus 10-jährigen Nachbeobachtungsdaten abgeleitet, nämlich bei 5389 35- bis 65-jährigen Männern mit 325 tödlichen und nicht-tödlichen kardialen Ereignissen [10] und 2810 35- bis 65-jährigen Frauen mit 32 koronaren Ereignissen [12]. Als nicht-tödliche Endpunkte wurden nur nachgewiesene Herzinfarkte (also keine Angina pectoris) eingeschlossen.

Die Algorithmen der Framingham- und PROCAM-Studien wurden durch die so genannte Cox-Proportional-Hazard-Analyse abgeleitet und erlauben die Berechnung des absoluten Risikos eines Individuums, in den nächsten 10 Jahren einen tödlichen oder nicht-tödlichen Herzinfarkt zu erleiden. Die Anwendung der Algorithmen erfordert den Einsatz

Tab. 1 Vergleich von Konsensus-Methoden für die Abschätzung des Herzinfarktrisikos

	3 rd Joint European Guidelines (3JE)	ITF/IAS	ATP III
Im Algorithmus berücksichtigte Risikofaktoren	Geschlecht, Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, Cholesterin	Alter, Familiengeschichte, Rauchen, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride	Geschlecht, Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck, Cholesterin, HDL-Cholesterin
Methode der Risikoabschätzung	Graphische Tabellen (SCORECARD) in Kombination mit Hypertonie (> 180/110 mmHg), Diabetes mellitus (ja/nein), Hypercholesterinämie (TC > 8 mmol/L oder LDL-C > 6 mmol/L) als KHK-Äquivalente	Algorithmus oder Scoring	Scoring in Kombination mit Zählen von Risikofaktoren sowie Diabetes mellitus als KHK-Äquivalent
Datenquelle	SCORE: Zusammengefasste KHK-Mortalitäts-Daten aus 12 Europäischen Studien	PROCAM (Westfalen, Deutschland)	Framingham (Massachusetts, USA)
Anwendbarkeit auf Frauen	Ja	(Ja)	Ja
Altersspanne (Jahre)	40–65	35–65	30–75

von speziellen Rechenprogrammen, die im Internet zugänglich sind (z.B. www.chd-taskforce.de) oder auf Taschenrechnern oder Personal-Computern programmiert sind. Zur einfacheren Anwendung der Risikoabschätzung wurden Scoring-Werte abgeleitet, die eine einfache Berechnung des Risikos durch Addition ermöglichen [5, 7, 10]. Sie stimmen in der Gesamtbevölkerung sehr gut mit den Algorithmen überein, können aber im Einzelfall, wenn einzelne Risikofaktoren an Entscheidungsgrenzen liegen, erhebliche Abweichungen liefern. Entsprechend wird empfohlen, dass zumindest einmal das Risiko mittels der Algorithmen berechnet wird [5]. Als cut-off für die Entscheidung zu einer medikamentösen Intervention setzen die Empfehlungen von ATP III und ITF/IAS ein rechnerisches Herzinfarkt-Risiko von $\geq 20\%$ in 10 Jahren an.

Die 3JE-Empfehlungen wurden aus den Daten von 12 Europäischen Kohortenstudien, unter anderem auch der Augsburg-Kohorte der MONICA-Studie, mit insgesamt 88080 weiblichen und 117098 männlichen Teilnehmern im Alter von 18–80 Jahren mit zusammen 2,7 Millionen Personenjahren Nachbeobachtung abgeleitet. Insgesamt 7938 kardiovaskuläre Todesereignisse wurden beobachtet, davon 5652 wegen koronarer Herzkrankheit. Mittels eines Weibull-Modells, in dem Alter nicht als Risikofaktor, sondern als Expositionszeit einging, wurden 10-Jahres-Risiken getrennt für den Herztod und den nicht-koronaren, kardiovaskulären Tod geschätzt und addiert. Dabei wurden die Koeffizienten der Risikofaktoren und damit das relative Risiko in dem gesamten Datensatz ohne Berücksichtigung der Region und des Geschlechts geschätzt und das absolute Risiko daraus mit Geschlechts- und Regional-spezifischen Hazardfunktionen abgeleitet [11]. Die Risikoschätzungen werden graphisch abgebildet. Als cut-off für die Entscheidung zu einer medikamentösen Intervention setzen die 3JE-Empfehlungen ein kardiovaskuläres Mortalitäts-Risiko von $\geq 5\%$ pro 10 Jahre an, was einem koronaren Morbiditäts-Risiko von 20% in 10 Jahren entsprechen soll [6]. Die 3JE-Empfehlungen differenzieren Länder mit hohem Risiko (z.B. Deutschland) von solchen mit niedrigem Risiko (z.B. die Mittelmeerländer, Schweiz, Frankreich) [6].

Risikofaktoren

Die Empfehlungen unterscheiden sich durch die Art der berücksichtigten Risikofaktoren, welche in die globale Herzinfarkt-Risiko-Abschätzung eingeschlossen werden und durch Sonderregelungen für besondere Risikofaktoren oder Risikofaktorkonstellationen.

Die von der ITF/IAS propagierten Algorithmen oder Scoring-Tabellen schließen die Risikofaktoren Alter, Familiengeschichte für frühen Herzinfarkt, Rauchen, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzide ein. Im Unterschied hierzu berücksichtigen die von den 3JE und ATP III propagierten Algorithmen weder die Familiengeschichte noch die Triglyzeride und nutzen die Konzentration des Gesamt-Cholesterins anstatt des LDL-Cholesterins [6, 7]. Die 3JE-Empfehlungen lassen zudem das HDL-Cholesterin außer acht [6], obwohl in dem ursprünglichen SCORE-Projekt auch Tabellen für den Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten an Stelle des Gesamt-Cholesterins abgeleitet wurden [11].

Sowohl die europäischen als auch die amerikanischen Empfehlungen definieren den Diabetes mellitus (3JE-Empfehlungen: jeder Typ II sowie Typ I, wenn Mikroalbuminurie vorhanden) als ein koronares Risikoäquivalent, welches *per se* eine gleichermassen intensive LDL-Cholesterin-senkende Behandlung wie die Tertiärprävention erfordert (LDL-C $< 2,6$ mmol/L und Blutdruck $< 130/80$ mmHg). Außerdem soll nach den 3JE-Empfehlungen auch beim Vorliegen einer ausgeprägten Hypercholesterinämie (Cholesterin > 8 mmol/L oder LDL-Cholesterin > 6 mmol/L) oder einer ausgeprägten Hypertonie ($> 180/110$ mmHg) ohne weitere Risikoabschätzung therapeutisch interveniert werden [6, 7]. Die ATP-III-Empfehlungen sehen das Risiko auch erhöht, wenn zwei oder mehr gravierende Risikofaktoren vorliegen; allerdings ist das Behandlungsziel für LDL-Cholesterin dann mit 3,4 mmol/L (130 mg/dL) statt 2,6 mmol/L (100 mg/dL) definiert. (Tab. 2).

Vergleich der prognostischen Wertigkeit der drei Empfehlungen

Wir verglichen am Beispiel der männlichen PROCAM-Kohorte die drei Empfehlungen bezüglich ihrer Qualität, Herzinfarkte und koronare Todesfälle in der Hochrisiko-Gruppe (Risiko für tödliche und nicht-tödlichen Herzinfarkt $> 20\%$ in 10 Jahren bzw. kardiovaskuläres Mortalitäts-Risiko $> 5\%$ in 10 Jahren) richtig vorausszusagen (Tab. 3). Für diesen Vergleich wurden die Daten von 5389 Männern (Alter 35–65 Jahre) ausgewertet, die zwischen 1979 und 1985 in die PROCAM-Studie rekrutiert wurden. Innerhalb von 10 Jahren Nachbeobachtung erlitten 325 Männer einen tödlichen oder nicht-tödlichen Herzinfarkt während 4493 Männer diese Periode ohne kardiovaskuläres Ereignis überlebten. Detailinformationen zur PROCAM-Studie im Allgemeinen und

Tab. 2 Vergleich von Konsensus-Methoden für in Bezug auf die Stratifizierung des Herzinfarkttrisikos

	3JE	ITF/IAS	ATP III
Hohes Risiko			
Definitionen	<ol style="list-style-type: none"> 1. klinisch manifeste Atherosklerose 2. Diabetes mellitus Typ II oder Typ I mit Mikroalbuminurie 3. geschätztes Herztodrisiko >5% in 10 Jahren 4. Cholesterin >8 mmol/L/320 mg/dL 5. LDL-C >6 mmol/L/240 mg/dL 6. Blutdruck >180/110 mmHg 	<ol style="list-style-type: none"> 1. klinische manifeste Atherosklerose 2. geschätztes Herzinfarkt-Risiko >20% in 10 Jahren 	<ol style="list-style-type: none"> 1. klinische manifeste Atherosklerose 2. Diabetes mellitus 3. geschätztes Herzinfarkt-Risiko >20% in 10 Jahren
Zielwerte	<ol style="list-style-type: none"> 1. LDL-C <2,6 mmol/L/100 mg/dL Blutdruck <140/90 mmHg 2. LDL-C <2,6 mmol/L/100 mg/dL Blutdruck <130/80 mmHg 3.–6. LDL-C <3 mmol/L/115 mg/dL Blutdruck <140/90 mmHg 	<ol style="list-style-type: none"> 1.–2.: LDL-C <2,6 mmol/L <100 mg/dL Blutdruck <130/85 mmHg 	<ol style="list-style-type: none"> 1.–3.: LDL-C <2,6 mmol/L <100 mg/dL Blutdruck <130/85 mmHg
Intermediäres Risiko			
Definitionen	geschätztes Herztodrisiko 2–5% in 10 Jahren	geschätztes Herzinfarkt-Risiko 10–20% in 10 Jahren	<ol style="list-style-type: none"> 1. geschätztes Herzinfarkt-Risiko 10–20% in 10 Jahren 2. zwei oder mehr gravierende Risikofaktoren (s.u.*)
Zielwerte	Blutdruck <140/90 mmHg	LDL-C <3,4 mmol/L <130 mg/dL Blutdruck <140/90 mmHg	LDL-C <3,4 mmol/L <130 mg/dL Blutdruck <140/90 mmHg
Moderates Risiko			
Definitionen	geschätztes Herztodrisiko <2% in 10 Jahren	geschätztes Herzinfarkt-Risiko <10% in 10 Jahren	<ol style="list-style-type: none"> 1. geschätztes Herzinfarkt-Risiko <10% in 10 Jahren 2. ein gravierender Risikofaktor (s.u. *)
Zielwerte	Blutdruck <140/90 mmHg	LDL-C <4,2 mmol/L <160 mg/dL Blutdruck <140/90 mmHg	LDL-C <4,2 mmol/L <160 mg/dL Blutdruck <140/90 mmHg

ATPIII definiert folgende Risikofaktoren als gravierend: Zigarettenrauchen, Blutdruck >140/90 mmHg oder Vorhandensein einer antihypertensiven Medikation, HDL-Cholesterin <40 mg/dl ($\leq 1,05$ mmol/L), Familiengeschichte mit vorzeitiger KHK bei Angehörigen 1. Grades (Frauen <65. Lebensjahr, Männer <55. Lebensjahr) und Alter (Männer >45 Jahre und Frauen >55 Jahre). HDL-Cholesterin >60 mg/dL ($\geq 1,6$ mmol/L) gilt als negativer Risikofaktor, der zur Subtraktion eines Punktes führt

speziell zu der hier analysierten Kohorte wurden andernorts ausführlich beschrieben [10].

Für die 3JE-Empfehlungen wurde, wie von deren Autoren propagiert, Deutschland als Hochrisiko-Land betrachtet. Bei Anwendung der 3JE-Empfehlungen würden 25% der deutschen Männer als Hochrisikopersonen identifiziert und müssten entsprechend konsequent bezüglich ihrer Risikofaktoren behandelt werden. Bei Anwendung der ATP III- und ITF/IAS-Empfehlungen wären es nur 10,6 bzw. 7,5%. Entsprechend ist die Sensitivität der 3JE-Empfehlungen mit fast 65% deutlich höher als die der beiden anderen (ca. 35%), allerdings zum Preis einer deutlich geringeren Spezifität (78% versus 95% bzw. 91%). Wegen dieser sehr hohen Rate falsch-positiver Diagnosen ist der prädiktive Wert des positiven Tests bei den 3JE-Empfehlungen

deutlich niedriger (17,5%) als bei ATP III (21,9%) oder gar der ITF/IAS (32%). Alle Empfehlungen haben einen sehr guten negativen prädiktiven Wert von >95%. In der Konsequenz ist die diagnostische Effizienz, also der Anteil der korrekt identifizierten Personen mit einem kardiovaskulären Ereignis (richtig-positiv) oder ohne kardiovaskuläres Ereignis (richtig-negativ) am Gesamtkollektiv, am höchsten für die ITF/IAS-Empfehlungen (90,5%) und am niedrigsten für die 3JE-Empfehlungen (77,0%). Die 3JE-Empfehlungen haben eine deutlich bessere diagnostische Effizienz von 85%, wenn man – entgegen dem Urteil der Empfehlungen – die PROCAM-Kohorte als Niedrigrisiko-Population betrachtet, ohne aber auch dadurch die Qualität von ATP III (87,3%) oder gar ITF/IAS (90,5%) zu erreichen (Tab. 3).

Tab. 3 Vergleich von Konsensus-Methoden für die Abschätzung des Herzinfarkttrisikos bezüglich ihrer prognostischen Qualität bei männlichen Teilnehmern der PROCAM-Studie

	3JE-Empfehlungen		ITF/IAS	ATP III
	Modell für Niedrigrisikoländer	Modell für Hochrisiko-Länder		
Prävalenz behandlungsbedürftiger Patienten *	13,5%	25%	7,5%	10,6%
Relatives Risiko behandlungsbedürftig gegen nichtbehandlungsbedürftig*	4,21	5,47	6,81	4,47
Sensitivität	39,7%	64,6%	35,7%	34,5%
Spezifität	88,4%	77,9%	94,5%	91,1%
Prädiktiver Wert des positiven Tests	19,8%	17,5%	32,0%	21,9%
Prädiktiver Wert des negativen Tests	95,3%	96,8%	95,3%	95,1%
Diagnostische Effizienz	85,1%	77,0%	90,5%	87,3%

Bei der Voraussage von koronaren Ereignissen in der PROCAM-Studie aufgrund des mit den jeweiligen Methoden geschätztem Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos > 20% in 10 Jahren (ITF/IAS und ATP III) bzw. Mortalitätsrisiko > 5% in 10 Jahren bei den 3JE-Empfehlungen (325 Ereignisse bei 4818 35–65 Jahre alten Männern, während einer 10-jährigen Nachbeobachtung)

Sensitivität: Anteil der Männer mit einem rechnerischen Risiko $\geq 20\%$ (ITF/IAS und ATP III) bzw. $\geq 5\%$ (3JE) pro 10 Jahre an allen Männern mit einem kardiovaskulären Ereignis

Spezifität: Anteil der Männer mit einem rechnerischen Risiko < 20% (ITF/IAS und ATP III) bzw. < 5% (3JE) pro 10 Jahre an allen Männern ohne einem kardiovaskulären Ereignis

Prädiktiver Wert des positiven Tests: Anteil der Männer mit einem kardiovaskulären Ereignis an allen Männern mit einem rechnerischen Risiko $\geq 20\%$ (ITF/IAS und ATP III) bzw. $\geq 5\%$ (3JE)

Prädiktiver Wert des negativen Tests: Anteil der Männer ohne kardiovaskuläres Ereignis an allen Männern mit einem rechnerischen Risiko < 20% (ITF/IAS und ATP III) bzw. < 5% (3JE)

Diagnostische Effizienz: Anteil der richtig-vorhergesagten und richtig ausgeschlossenen kardiovaskulären Ereignisse an allen Männern

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die dargestellten Daten zeigen deutlich die erheblichen Qualitätsunterschiede der drei Empfehlungen. Die höchste prognostische Effizienz zeigen die ITF/IAS-Empfehlungen, die niedrigste die 3JE-Empfehlungen. Kritisch eingewandt werden muss allerdings, dass die ITF/IAS-Empfehlungen in der PROCAM-Studie abgeleitet wurden und somit ein *bias* zugunsten dieser Empfehlungen vorliegt. Naturgemäß hat der den ITF/IAS-Empfehlungen zugrundeliegende PROCAM-Algorithmus bei Überprüfung im PROCAM-Kollektiv eine größere Chance auf diagnostische Überlegenheit als die anderen beiden anderen in unabhängigen Kollektiven entwickelten Algorithmen. Allerdings und interessanterweise fanden die Autoren der 3JE-Empfehlungen für ihre eigenen Kohorten an denen die 3JE-Empfehlungen abgeleitet wurden, ähnlich niedrige Werte für die Spezifität, wie wir bei der Überprüfung der 3JE-Empfehlung in der PROCAM-Kohorte [11].

Als weitere kritische Punkte müssen säkulare Trends und Selektionsfehler in den Studien betont werden. Die allen drei Algorithmen zugrundeliegenden Daten wurden vor ca. 20 Jahren gesammelt und sagen somit möglicherweise nicht mehr das absolute

Risiko der heute lebenden Menschen korrekt voraus. Tatsächlich sind in Deutschland die altersadjustierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gesunken. Deswegen könnte der tatsächliche positive prädiktive Wert aller drei Algorithmen niedriger als in der PROCAM-Studie berechnet sein. Als negativer Selektionsbias muss betont werden, dass in der PROCAM-Studie nur arbeitstätige Menschen untersucht wurden. Wegen der erhöhten Morbidität und Mortalität erwerbsloser oder -unfähiger Menschen könnte das absolute kardiovaskuläre Risiko auch unterschätzt werden. Vom letzteren Problem wäre der PROCAM-Algorithmus mehr als der Framingham-Algorithmus betroffen, da in der letzteren Studie die Wohnbevölkerung untersucht wurde.

Diese theoretisch berechtigten Einwände werden allerdings durch Vergleichsauswertungen, aller drei Algorithmen (PROCAM, Framingham, SCORE) in einer unabhängigen Population, nämlich der Augsburgener MONICA-Kohorte [11, 12], relativiert. Wie in der PROCAM-Studie überschätzt der von den ATP-III-Empfehlungen propagierte Framingham-Algorithmus auch in der MONICA-Studie das absolute Herzinfarkttrisiko, auch wenn die mit zunehmenden geschätzten Risiko ansteigenden relativen Veränderungen sehr gut erkannt werden. Sowohl in der Augsburgener MONICA-Kohorte also auch in der PRO-

CAM-Kohorte war die Zahl der vorhergesagten Herzinfarkte bei Männern und Frauen in den verschiedenen Altersintervallen um den Faktor 2 bis 3 höher als die Zahl der tatsächlich eingetretenen Infarkte. Da in der Framingham-Studie auch weiche Endpunkte wie Angina pectoris eingeschlossen wurden, schlussfolgern die Autoren, dass der Framingham-Algorithmus die absoluten kardiovaskulären Risiken um den Faktor 1,5 bis 2 überschätzt [12]. Der den 3JE-Empfehlungen zugrundeliegende SCORE-Algorithmus zeigte bezüglich der kardiovaskulären Mortalität eine ähnlich gute Qualität wie der PROCAM-Algorithmus; allerdings hatten die SCORE-Untersucher in dieser Analyse die deutsche Kohorte als Niedrig-Risiko-Kohorte betrachtet [11], während die 3JE-Empfehlungen Deutschland der Gruppe der Hochrisikoländer zuordnen [6]. Tatsächlich findet sich auch in der PROCAM-Studie eine deutlich bessere Spezifität und damit diagnostische Effizienz der 3JE-Empfehlungen, wenn man die für Niedrigrisikoländer entwickelte SCORECARD einsetzt (Tab. 3).

Die überlegene diagnostische Wertigkeit des PROCAM-Algorithmus ergibt sich vor allem aus seiner hohen Spezifität und dem hohen prädiktiven Wert des positiven Testergebnisses (d. h. geschätztes Risiko >20% in Jahren). Die Rate falsch-positiver Schätzergebnisse ist bei Anwendung des Framingham-Algorithmus (also ATP-III-Empfehlungen: 8,9%) oder der SCORECARD (also 3JE-Empfehlungen: 22,1%) deutlich höher als bei Anwendung des PROCAM-Algorithmus (ITF/IAS Empfehlungen: 5,5%). Ursachen hierfür sind die Vermischung von koronaren und cerebrovaskulären Endpunkten, für die die Bedeutung der Risikofaktoren unterschiedlich ist, die Beschränkung auf Mortalitätsdaten und die Vernachlässigung wichtiger Risikofaktoren [13]. Bei konsequenter Umsetzung der Empfehlungen in therapeutische Maßnahmen resultiert aus dem höheren positiv-prädiktiven Wert des PROCAM-Algorithmus ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis Anwendung der International Task-Force-Empfehlungen. Dies ist insbesondere in Zeiten begrenzter finanzieller Ressourcen im Gesundheitswesens und in den laufenden Diskussionen um die Einführung optimaler Behandlungsrichtlinien von größter Relevanz.

Die Stärke aller drei verglichenen Konsensusempfehlungen ist der hohe negative prädiktive Wert von mehr als 95%. Dies hat Konsequenzen für den Einsatz neuer Risikofaktoren wie C-reaktives Protein oder Homocystein, aber auch nicht-invasiver Bildgebungsmethoden zum Nachweis asymptomatischer Arteriosklerose [14]. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit macht es sicher keinen Sinn, in unselektierten Gruppen oder in Subgruppen von Personen mit einem niedrigen geschätzten Risiko (also Wahrscheinlichkeiten für Herzinfarkt <10% oder kardiovaskulärem Tod

<2% in 10 Jahren) nach dem Vorhandensein neuer Risikofaktoren zu suchen, auch wenn bei männlichen Teilnehmern der PROCAM-Studie hier ein Drittel aller Infarkte auftreten. Es müssen aber sehr viele Personen (in Deutschland 77% aller Männer) untersucht werden, um dieses Restrisiko zu subklassifizieren. Viel wichtiger ist die bessere Klassifizierung der Gruppen von Individuen mit einem intermediären Risiko (Herzinfarktrisiko 10–20 in 10 Jahren; kardiovaskuläres Mortalitäts-Risiko 2–5% in 10 Jahren) und der Personen mit hohem Risiko mit validierten neuen Risikofaktoren oder nichtinvasiven Bildgebungsverfahren, zumal wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben. Diese Gruppen umfassen in Deutschland 15 bzw. 7,5% aller 35- bis 65-jährigen Männer und sind für je ein Drittel der Herzinfarkte verantwortlich. Die bislang lediglich maximal 14 bzw. 30% betragenden positiven prädiktiven Werte bedürfen der Optimierung [14], sodass vor allem hier ein weites Feld für den Einsatz neuer Risikofaktoren oder nicht-invasiver Untersuchungstechniken zum Nachweis präklinischer Arteriosklerose besteht.

Bei der Abwägung der Vor- und Nachteile der drei internationalen Empfehlungen sind zwei weitere kritische Punkte zu beachten:

Erstens sind der den ITF/IAS-Empfehlungen zugrundeliegenden PROCAM-Algorithmus und die den 3JE-Empfehlungen zugrundeliegende SCORECARD nur bis zum 65. Lebensjahr anwendbar, während die ATP III-Empfehlungen zumindest bis zum 75. Lebensjahr anwendbar sind. In diesem Altersintervall stellt sich aber heute in immer größerer Masse die Frage, ob behandelt werden soll oder nicht, insbesondere bei Frauen. Hier sind weitere Ergebnisse von Studien erforderlich, um valide Empfehlungen zu geben. Wegen des übermäßigen Effektes des Alters auf das absolute Herzinfarktrisiko wurde vorgeschlagen, bei älteren Menschen Behandlungsentscheidungen von relativem Risiko im Vergleich zu gleichaltrigen Menschen abhängig zu machen [15]. In den USA wurde eine Strategie entwickelt, bei der die Intervention von der Zahl vorhandenen Risikofaktoren und dem Alter und das Therapieziel vom Lebensalter abhängig gemacht wurden [16]. Ein in dieselbe Richtung weisendes Positionspapier wurde kürzlich von verschiedenen deutschen Fachgesellschaften verabschiedet [17].

Zweitens sind in allen den Empfehlungen zugrundeliegenden Studien Frauen in Bezug auf die Zahlen von Teilnehmern und Ereignissen stark unterrepräsentiert. Deshalb sind die Algorithmen mit einer größeren Unsicherheit behaftet als bei Männern. Die Zahl der koronaren Ereignisse bei Frauen (n=32 bei 2810 Frauen im Alter von 35–65 Jahren) reicht in der PROCAM-Studie nicht aus, um einen eigenen Algorithmus für Frauen abzuleiten. Es zeigte sich aber,

dass der für Männer abgeleitete Algorithmus das relative Risiko gut voraussagt und eine Adjustierung für das absolute Risiko vorgenommen werden kann. Dies entspricht dem Vorgehen, das auch in dem SCORE-Projekt gewählt wurde. Vereinfacht ist das Risiko einer Frau vor dem 65. Lebensjahr bei gleichen Risikofaktoren um den Faktor 4 niedriger als das eines gleich alten Mannes. Dieser für Frauen adjustierte PROCAM-Algorithmus sagt in der Augsburger KORA-Studie die Herzinfarkte von Frauen vor dem 65. Lebensjahr sehr gut voraus (H. Löffel, W. Hense, G. Assmann, H. Schulte; Unveröffentlichte Daten). In diesem jungen Alter wird aber bei den wenigsten Frauen ein rechnerisches Risiko von >20% und damit eine Behandlungsindikation gefunden. Die meisten Frauen mit Ereignissen hatten ein Risiko >10% in 10 Jahren. Deswegen müssen hier pragmatische Ansätze gesucht werden, z.B. durch Nachuntersuchung von Frauen mit moderatem Risiko (10–20% in 10 Jahren) mit neuen Risikofaktoren wie CRP oder nicht-invasiven bildgebenden Verfahren, um präsymptomatische Hochrisikopatientinnen zu identifizieren. In der Praxis noch relevanter ist das Problem von präsymptomatischen Frauen jenseits des 65. Lebensjahres, weil erst dann die Rate der Herzinfarkte bei Frauen ansteigt und sich für viele Frauen die Frage der Prävention stellt. Jenseits des 65. Lebensjahres erlauben nur die ATP-III-Empfehlungen eine Risikokalkulation. Auch hier müssen bis zur Verfügbarkeit eigener Risikoalgorithmen für den älteren Menschen pragmatische Wege gesucht werden, z. B. durch Intervention aufgrund der

Zahl vorhandener Risikofaktoren und in Abhängigkeit vom Alter [17].

Zusammengefasst zeigt der Vergleich der drei Internationalen Konsensus-Empfehlungen, dass die von der ITF/IAS für deutsche Männer die beste prognostische Qualität aufweisen. Dies ist eigentlich auch nicht überraschend, da der zugrundeliegende PROCAM-Algorithmus aus den Daten in einer deutschen Population (Westfalen) abgeleitet wurde und sich bei Überprüfung in einer zweiten unabhängigen Population (Augsburg) als reproduzierbar erwiesen hat. Bereits in verschiedenen anderen europäischen Populationen hatte sich herausgestellt, dass der Framingham-Algorithmus und der PROCAM-Algorithmus das dortige Risiko fehler einschätzt, obwohl die einzelnen Risikofaktoren dort die gleiche Wertigkeit haben [18–24]. In der Konsequenz müssen die Algorithmen entsprechend der kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsdaten in verschiedenen Ländern rekaliбриert werden, natürlich mit statistischen Unsicherheiten. Deutschland sollte seine komfortable Ausgangssituation nutzen, mit dem PROCAM-Algorithmus über ein Instrument zu verfügen, welches im eigenen Land entwickelt wurde. In Ermangelung ausreichender Daten zur Risikoabschätzung von Männern und noch mehr von Frauen jenseits des 65. Lebensjahres, müssen bis zur Verfügbarkeit von evidenzbasierten Algorithmen pragmatische Lösungen für die Erkennung und Behandlung des asymptomatischen Patienten jenseits des 65. Lebensjahres gesucht werden.

Literatur

1. Gutzwiller, F, Hering, Wydler (1989) Präventivmedizin. In Eser (Hrsg) Lexikon Medizin – Ethik – Recht, S 827 ff
2. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (1998) Coronary heart disease: Reducing the risk. The scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 8:205–271
3. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7–22
4. Wendland G, Klever-Deichert G, Lauterbach K (2002) Cost-effectiveness of coronary heart disease prevention *Z Kardiol* 91(Suppl 2):49–60
5. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: Pocket Guide to Prevention of Coronary heart disease. <http://www.chd-taskforce.de/guide.htm>
6. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomson T, Wood D (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 24:1601–1610 (<http://www.escardio.org>)
7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (2001) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486–2497 (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol>)
8. Anonymou (2001) Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events *Lancet* 357:995–1001
9. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837–1847

10. Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 105:310–315
11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen L, Graham IM (2003) SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24:987–1003
12. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U (2003) Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 24:937–945
13. Assmann G, Cullen P, Hense HW, Schulte H (2003) Response to Conroy et al. SCORE Project. *Eur Heart J* 24:2070
14. Von Eckardstein A (2004) Is there a need for novel cardiovascular risk factors? *Nephrol Dial Transplantation* 19:761–765
15. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V (1999) AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 34:1348–1359
16. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) I on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) Final Report National Cholesterol Education Program. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 september 2002 (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/>)
17. Döser, S, Schultz A, Gladisch R, Kantner, H, März W, Reinecke F, Ringleb P, Schwandt P, Weizel A, Assmann G, Bönnner G, Buerke, Diener HC, Gohlke H, Keil U, Klose G, Ringelstein EB, Steinmetz A, Thierry J, Windelr E, Wehling M (2004) Empfehlungen zur Statintherapie im Alter: Daten und Konsensus. Manuskript eingereicht 2004
18. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, Haas B, Yarnell J, Bingham A, Amouyel P, Dallongeville J (2003) Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 24:1903–1911
19. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Kannel WB (2003) An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 57:634–638
20. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P (2001) CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 286:180–187
21. Menotti A, Puddu PE, Lanti M (2000) Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 21:365–370
22. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ (1999) Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 81:40–46
23. Jones AF, Walker J, Jewkes C, Game FL, Bartlett WA, Marshall T, Bayly GR (2001) Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart* 85:37–43
24. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T (2002) A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 31:817–822