

# Kardiovaskuläre Primär-Prävention: Wie „behandelt“ man ein multifaktorielles Risiko?

Interaktion, Grenzwertproblematik, Messproblematik und Zeithorizont  
als zentrale Verständnisprobleme

D. Borgers

*Cardiovascular Primary Prevention: How to Treat a Multifactorial Risk?  
Interaction, Cut-off-value, Measurement and Time-horizon as Main Points  
of Understanding*

## Zusammenfassung

Die Bestimmung des absoluten kardiovaskulären Gesamtrisikos erfordert die Einbeziehung mehrerer Risikofaktoren. Die multifaktorielle Interaktion der Risikofaktoren ist multiplikativ und nicht additiv, so dass weniger die hohen Werte eines einzelnen Risikofaktors, sondern das schon gegebene Gesamtrisiko determiniert, um wie viel %-Punkte das absolute Risiko steigt oder bei Intervention sinkt. Alle Risikorechner enthalten aufgrund der epidemiologischen Datenlage dieses lineare Interaktionskonzept der Risikofaktoren. Auch die Stärke der risikosenkenden Wirkung einer medikamentösen oder sonstigen Intervention auf einen oder mehrere Risikofaktoren wird primär durch diesen Mechanismus bestimmt. Jede gleiche Erhöhung des Wertes (ab den Idealwerten 160 mg% Cholesterin und 120/80 mmHg) multipliziert das gegebene Risiko mit dem gleichen Faktor, egal ob der Wert z. B. von 120 mm auf 130 mm oder von 160 mm auf 170 mm steigt. Bei gleich hohem gegebenem Risiko ist daher eine Intervention bei einem höheren Risikofaktor-Wert prinzipiell genauso wirksam wie bei einem niedrigeren Wert.

## Schlüsselwörter

Interaktion · multifaktorielles Risiko · multiplikativ · additiv · Grenzwerte · Zeithorizont · Risikorechner

## Abstract

The quantitative assessment of total cardiovascular risk has to use all riskfactors. The multifactorial interaction of riskfactors is of multiplicative nature as opposed to an additive model. This makes a high value of one riskfactor, less important than the total risk of all riskfactors combined. All riskcalculators use this traditional epidemiologic interaction model. The effectiveness of a single or multiple riskfactor lowering medication depends primarily on this context. The same augmentation i. e. from 120 mm Hg to 130 mm Hg or from 160 to 170 mmHg multiplies the given risk with the same number, beginning with the ideal values of 120/80 blood pressure or 160 mg% cholesterol. With the same given risk an intervention concerning a relatively low value is as effective as an intervention concerning a high value.

## Key words

Cardiovascular riskfactors · multifactorial interaction · multiplicative model · additive model · cut-off-points · risk-calculators

50 Jahre epidemiologische, klinische und experimentelle Forschung haben Substanzklassen hervorgebracht, die nicht nur bei durchgemachten Infarkt, sondern ganz allgemein das arteriosklerotische Risiko senken. Die Wirkprinzipien und Angriffs-

punkte dieser Medikamente beziehen sich auf die als ätiologisch wirksam gedachten Mechanismen, also den Blutdruck als mechanischer Druck, das Cholesterin als innere Exposition der Gefäßwand einem „Schadstoff“ gegenüber, die in jahrelanger Wir-

## Institutsangaben

Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dieter Borgers · Universitätsklinikum Düsseldorf · Abteilung für Allgemeinmedizin ·  
Moorenstr. 5 · 40225 Düsseldorf · Tel.: +49(0)211/81-197 50 · E-mail: dieter@borgers.info

## Bibliografie

Z Allg Med 2004; 80: 463–469 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2004-820415  
ISSN 0014-336251

kung die Arteriosklerose verstärken, oder sie beziehen sich auf den in der Virchow'schen Trias relevanten Blut- und Gerinnungsfaktor (durch Aspirin beeinflussbar) bzw. die Stabilisierung des vulnerablen Plaques und noch komplexere Wirkungen durch ACE-Hemmer und auf das Angiotensin-System wirkende Medikamente.

Von der Anwendung bei Kranken bzw. bei extrem hohen „krankhaften“ Werten haben diese Medikamente seit 30 Jahren ihren Weg in eine Risikofaktormedizin gefunden und sind wegen der im Risikofaktormodell inhärenten Massenverschreibung das liebste Kind der Pharmaindustrie geworden. Sie machen den größten Teil der heutigen Blockbuster aus und der Megatrial mit einem  $n > 10\,000$  war notwendig, um die Effekte auch im Niedrigrisikobereich der üblichen „gesunden „Risikofaktor“-Patienten zu sichern. So ist es nicht verwunderlich, dass die gleichen Substanzen für Risikofaktor-Träger zur Debatte stehen, die heute jeder Herzinfarkt-Patient als universelles Schutzprogramm erhält:  $\beta$ -Blocker, Aspirin, Statin, ACE-Hemmer, Kalzium-Antagonisten und andere. Das multifaktorielle Risiko hat eben logisch und zwingend multifaktorielle Wirkprinzipien in der Prävention zur Folge, denn die Behandlung nur eines „schwachen“ Risikofaktors muss in Bezug auf die Risikosenkung ja immer relativ unwirksam sein. Für Aspirin, Statine sowie Diuretika und  $\beta$ -Blocker – also für drei Wirkprinzipien – liegen heute umfangreichste Empirien mit einem  $n > 100\,000$  vor, um die Prophylaxe bis zu einem kardiovaskulären Jahresrisiko von 1–2% für evidenzbasiert erscheinen zu lassen (siehe Beitrag Aspirin dieser Serie). Da für Blutdruck und Cholesterin eigentlich keine Grenzwerte mehr existieren bzw. bei 160 mg% Gesamtcholesterin und 120/80 mmHg Blutdruck angelangt sind und dies so „ideale“ Werte sind, die in der Bevölkerung in einem bestimmten Alter fast nicht existieren, ist damit das alte „Screening“, um Grenzwertüberschreitungen festzustellen, wirklich überholt. Diese Entwicklungen erscheinen in der alten Denkweise über Risiken ungewöhnlich bis futuristisch, sie sind aber mit Nuancen heute der weltweite Konsens bei Kardiologen und Arteriosklerose-Gesellschaften. Mit dem Vorschlag der Polypille erreicht der multifaktorielle Ansatz seinen logischen Zenith [1, 2]. Um diese Entwicklung zu verstehen, muss ein Verständnis des ganzen Risikofaktorenkonzepts erarbeitet werden.

Wichtig ist, darauf hinzuweisen, dass alle Ausführungen sich nur auf die Primärprävention beziehen. Damit gelten auch andere Indikationen für Patienten, die kardiovaskuläre Ereignisse wie Infarkt, Schlaganfall hatten. Auch für Diabetiker gelten die hier genannten Aussagen nicht.

### Interaktion von Risikofaktoren

Gibt es mehrere Risikofaktoren in Bezug auf eine Erkrankung, dann bestimmen diese das Krankheitsrisiko gemeinsam. Im üblichen Sprachgebrauch nennt man dies „Risikofaktoren addieren sich, potenzieren sich, multiplizieren sich usw.“ Wie dies nun geschieht, muss geklärt werden, bevor die abgeleitete Frage des Nutzens der Senkung eines oder mehrerer Risikofaktoren auf das Risiko späterer Erkrankungen abgeschätzt werden soll. In den populären Risikorechnern und Risikotabellen wird ein multiplikatives Interaktionsmodell benutzt, weil man davon aus-

geht, dass dies am besten der Wirklichkeit entspricht und weil die kardiovaskuläre Risikofaktor-Epidemiologie fast ausschließlich dieses Modell benutzt hat. Es wird hier dem additiven Modell gegenübergestellt. Beides sind idealtypische Vereinfachungen, die mehr oder weniger mit den wirklich beobachteten Risiken – sowie man sie in Verlaufstudien beobachtet – übereinstimmen, die man bei Personen mit unterschiedlichen Kombinationen und Quantitäten von Risikofaktoren findet. Die Notwendigkeit, eine adäquate Quantifizierung vorzunehmen, ergibt sich, wenn man Effekte von Risikofaktorbeeinflussungen wirklich für den einzelnen Patienten zahlenmäßig wissen will. Risiko meint hier immer die zahlenmäßige Wahrscheinlichkeit eines in den nächsten Jahren auftretenden Krankheitsereignisses (Herzinfarkt, Schlaganfall usw.).

Wenn ein einzelner Faktor bzw. ein einzelnes Wirkprinzip quantifizierend betrachtet wird, wie in den meisten Beiträgen dieser Serie, dann wird damit das multifaktorielle Geschehen ausgeblendet. In den epidemiologischen Studien aber, die zur Validierung und Quantifizierung eines Risikofaktors durchgeführt werden müssen, ist es selbstverständlich, dass der Einfluss anderer bekannter Risikofaktoren kontrolliert werden muss, um Bias und Confounding zu vermeiden. Das Gleiche gilt für die Feststellung der Risikohöhe beim einzelnen Patienten. In der üblichen Sprechweise, die z.B. bei einem hohen Blutdruckwert – ohne die Ausprägung der anderen Risikofaktoren zu kennen – von einem hohen Risiko sprechen lässt, kann ja real eigentlich nur meinen, dass das Risiko dieses Patienten relativ höher ist, als wenn er einen niedrigeren Blutdruck hätte (natürlich oder durch Medikation) – und dies unter der Voraussetzung, seine anderen Risikofaktoren bleiben gleich. Um seine absolute Risikohöhe festzustellen, müssen aber zwingend alle bekannten Risikofaktoren mit einbezogen werden. Dies ist so leicht einsehbar und selbstverständlich, dass die häufig gegenteilige Praxis wie ein unverzeihlicher Fehler erscheinen sollte.

Die auf einzelne Risiken reduzierte Sicht- und Redeweise, die ja auch außerhalb von medizinischen Risiken so „spricht“, geht aber dann spätestens gänzlich in die Irre, wenn die Risiken sich multiplikativ und nicht additiv verhalten. Dies aber ist nach den epidemiologischen Primärstudien, aber auch den medikamentösen Interventionsstudien, bei den kardiovaskulären Risikofaktoren der Fall. Diese Risikofaktoren stehen nicht in einem additiven, sondern in einem multiplikativen quantitativen Wirkungszusammenhang.

Ein additives Interaktionsmodell würde vereinfacht bedeuten, dass z.B. eine Blutdruckerhöhung von 140 auf 180 mm das Risiko immer, also unabhängig von dem allgemein gegebenen Basisrisiko, um 30 absolute %-Punkte steigert: von ursprünglichen 3% auf 33% oder von 50% auf 80%. Weil im angenommenen Beispiel das absolute Risiko immer um 30 absolute %-Punkte gesteigert wird – und daher immer mindestens 30% beträgt – ließe sich rechtfertigen, dann isoliert von einem „hohen“ Risiko zu sprechen, auch wenn das ungenau ist und eigentlich das vorhandene Ausgangsrisiko nur in gleichem Maße sich erhöht. Die relative Risikoerhöhung verhält sich in dem Beispiel hingegen unterschiedlich: Bei einem gegebenen 3% Risiko erhöht sich dieses relativ um mehr als 1000% auf absolute 33%, bei dem Basisrisiko von 50% aber nur um relativ 60% auf absolute 80%.

### Additives Risikofaktormodell

Ein Risiko (Risikofaktor) oder mehrere erhöhen die Chance zu erkranken. Die in einer Studie beobachtete Häufigkeit des Herzinfarktes mit Risikofaktor (z.B. Exponierte mit RR 160/100) gegenüber Nicht-Exponierten mit RR 140/85 beinhaltet die beobachtete "Stärke" des Risikofaktors.

Basisrisiko ohne Risikofaktor:	15 Erkrankte/100 Beobachtete
Basisrisiko mit Risikofaktor:	25 Erkrankte/100 Beobachtete
ARD ( Absolute Risikodifferenz):	25 Erkrankte/100 - 15 Erkrankte/100 = 10 Erkrankte/100
RR ( Relative Risikoerhöhung),	25 E/100 : 15E/100 = 70% relative Risikoerhöhung

Ein Risikofaktor, der ein Risiko immer um 10 absolute %-Punkte erhöht, verhält sich konstant in Bezug auf die Addition. Dies impliziert aber auch das die relative Risikoerhöhung je nach Basisrisiko verschieden ausfällt.

80% absolutes Basisrisiko + 10% = absolut 90%:	relative Risikoerhöhung 11%
1% absolutes Basisrisiko + 10% = absolut 11%:	relative Risikoerhöhung 1100%

Eine Intervention, die den Risikofaktor bzw. die Risikofaktorerhöhung verhindert, könnte somit sowohl mit der Botschaft "11% relative Verbesserung als auch 1100% relative Verbesserung vermarktet werden. Die konstante feste Eigenschaft (Stärke) wäre aber die Verbesserung um 10 absolute Prozentpunkte. Ein zweites oder drittes Risiko addiert sich in einfacher Weise zusätzlich auf der Skala des absoluten Risikos. Sie sind damit in Bezug auf die bewirkte absolute Risikoerhöhung von anderen Risikofaktoren oder dem Basisrisiko unabhängig.

### Multiplikative Risikomodell\*

Die kardiovaskulären und oft auch Risikofaktoren für andere Krankheiten stehen aber in einem multiplikativen Zusammenhang zum Basisrisiko und zu den anderen Risikofaktoren (in Hinsicht auf das absolute Risiko).

10% absolutes Basisrisiko x 1.5fache Erhöhung = absolut 15%: relativ 50% höher  
1% absolutes Basisrisiko x 1.5fache Erhöhung = absolut 1.5%: relativ 50% höher

Die Natur solcher Risikofaktoren besteht darin, daß sie die absolute vorhandene Risikogröße immer mit dem gleichen Faktor multiplizieren. In Bezug auf ihren Beitrag zur absoluten Risikoerhöhung sind sie also nicht unabhängig, sondern ihr quantitativer Beitrag ist von dem Basisrisiko bzw. anderen Risikofaktoren abhängig. Während die Multiplikation eines jeweiligen Basisrisikos mit z.B. immer dem 1.5fachen leicht begreiflich und eine direkte Anschaulichkeit hat, tritt doch leicht eine gedankliche Konfusion auf, weil ein Multiplikator scheinbar "nur" ein schon vorhandenes Risiko multipliziert. Aber egal ob ein Risikofaktor ein Summand oder ein Multiplikator in Bezug auf das Risiko ist: was die Ereignishäufigkeit erhöht ist ein Risikofaktor.

5% Absolutes Basisrisiko	
x 1.7 fach (70% relative Steigerung) z.B. Blutdruckerhöhung um 25 mmHg	
x 1.5 fach (50% relative Steigerung) z.B. Cholesterinerhöhung um 60 mg%	
x 2.0 fach (100% relative Steigerung) Rauchen	
=	5% x (1.7 x 1.5 x 2.0) = 25.5 %
ARD ( absolute Risikodifferenz)	= 20.5% (25.5 - 5%)
Absolutes Risiko mit Risikofaktoren	= 25.5%
RR ( relative Risikoerhöhung)	= 510%

1.5% Absolutes Basisrisiko	
x 1.7 fach (70% relative Steigerung) z.B. Blutdruckerhöhung um 25 mm Hg	
x 1.5 fach (50% relative Steigerung) z.B. Cholesterinerhöhung um 60 mg%	
x 2.0 fach (100% relative Steigerung) Rauchen	
=	1.5% x (1.7 x 1.5 x 2.0) = 7.7 %
ARD ( absolute Risikodifferenz)	= 6.2% (7.7% - 1.5%)
Absolutes Risiko mit Risikofaktoren	= 7.7%
RR ( relatives Risikoerhöhung)	= 510%

Eine medikamentöse Intervention, die einen so „interagierenden Gesamt-Risikofaktor“ verhindert, könnte somit sowohl mit der Botschaft „6.2% absolute Risikosenkung“ als auch „20.5% absolute Risikosenkung“ vermarktet werden. Die konstante feste Eigenschaft wäre aber die 5.1 fache (510%) relative Risikosenkung.

Für Risikofaktoren, die kontinuierliche Größen beinhalten und nicht natürliche Kategorien wie Raucher vs Nichtraucher (oder auch mehrere Kategorien) müssen zur Veranschaulichung sinnvolle Werteerhöhungen angegeben werden, die dann den Multiplikator spezifizieren.

Jede 20 mm systolische Blutdruckerhöhung und jede 50 mg% Cholesterinerhöhung beinhalten z.B einen Multiplikator von ~ 1,4 (auf Grundlage des ESC-Risikorechner)

Basisrisiko 2% (verursacht durch unbekannte Risiken bei Ausgangswerten 140 mm syst. Blutdruck und Cholesterin 200 mg%)

Wenn Blutdruck dann 180 mm (2x 20 mm Erhöhung) und Cholesterin 300 mg% (2x50 mg% Erhöhung)

2% absolutes Basisrisiko	
x 1.4 (40% relative Steigerung) 20 mm Erhöhung Blutdruck	
x 1.4 (40% relative Steigerung) weitere 20 mm Erhöhung Blutdruck	
x 1.4 (40% relative Steigerung) 50 mg% Cholesterinerhöhung	
x 1.4 (40% relative Steigerung) weitere 50 mg% Cholesterinerhöhung	
=	2% x 1.4 x 1.4 x 1.4 x 1.4 = 7.7% absolutes Risiko

\* Es multiplizieren sich die „Chancenverhältnisse (OR“=Odds-Ratios)“ und nicht die relativen Risiken nach der Formel  $OR_{Basis} \times OR_1 \times OR_2 \times OR_3$ . Eigentlich nur für Risiken  $<1\%$  ist der Fehler bei der Multiplikation relativer Risiken vernachlässigbar. In den Beispielen ergibt sich daher genauer 21% bei 5%-Basisrisiko und 7.2 bei 1.5%-Basisrisiko und für die letzte Berechnung 8%. Das Chancenverhältnis bei einem Risiko von 10/100 (10%) lautet (10/100) : (90/100) = 1:9 nach der Formel Odds = Risiko / 1-Risiko. Da üblicherweise ein logistisches Modell auf Grundlage von odds zugrunde gelegt wird, ist der wirkliche Zusammenhang komplizierter:

$$Risiko = 1/1+c - (\beta_1 \cdot \text{Alter} + \beta_2 \cdot \text{Cholesterin} + \beta_3 \cdot RR + \dots)$$

entspricht aber im Bereich der relevanten 10-Jahresrisiken zwischen 1% und 50% grob den Beispielen und enthält die vorgeführte multiplikative Logik der Interaktion der Risikofaktoren..

Wenn aber, wie es der Fall ist, die epidemiologischen Studien zeigen, ein multiplikativer Zusammenhang vorliegt, ist es von vornherein absurd, die Risikohöhe durch nur einen einzelnen Risikofaktor und unabhängig von dem Basisrisiko benennen zu wollen. Ein Faktor von 1,3 (30% relative Risikoerhöhung) bringt das vorhandene 3% Risiko um absolute 1% auf absolute 4% ( $3\% \times 1,3$ ), das 50% absolute Risiko um absolute 15% auf 65% ( $50\% \times 1,3$ ). Hier ist immer die relative Risikoerhöhung gleich, aber die absolute Erhöhung mal 1%, mal 15% (siehe Abb. 2).

Wenn für Arzt und Patient die absolute Risikohöhe (mit Risikofaktor) für die Indikation entscheidend sind und in Bezug auf die Wirksamkeit der Therapie die absoluten %-Punkte, um die es gesenkt werden kann, ist ein sich so verhaltender Risikofaktor

in Bezug auf seine Natur und „Stärke“ ganz unterschiedlich, je nachdem welches Basisrisiko vorliegt.

Diese Logik der Natur und Interaktion der Risikofaktoren zu verstehen, ist die entscheidende Voraussetzung für alle daraus ja nur abgeleiteten Folgen. Dass die erfolgreiche medikamentöse Blutdrucksenkung von 180 mm auf 140 mm ganz unterschiedliche absolute Risikosenkungen zur Folge hat, ist der Logik dieser Natur der Risikofaktoren zuzuschreiben. Diese Art der Interaktion hat auch nichts mit der Problematik zu tun, ob der gleiche Blutdruckunterschied von 30 mm bei der Steigerung von 120 auf 150 eine stärkere Risikosteigerung bewirkt als bei der gleich großen Steigerung von 150 auf 180 mm im Sinne einer nichtlinearen Komponente, sondern ist primär eine Eigenschaft des

Risikorechner der European Society of Cardiology (ESC) zur medikamentösen Indikationsstellung auf Grundlage des kardiovaskulären Gesamtrisikos			
	40 Jahre	50 Jahre	60 Jahre
<b>Frauen erreichen Indikation für medikamentöse Intervention erst mit 60 Jahren</b>			
<b>Frau (Idealwerte)</b> <i>Nichtraucherin 160 mg% Cholesterin 120 mmHg syst</i>	<1%	<1%	<1%
<b>Frau (3x höchste Werte)</b> <i>Raucherin 320 mg% Cholesterin 180 mmHg syst</i>	<1%	<2%	<u>6%</u>
<b>Männer erreichen Indikation für medikamentöse Intervention (bei höchsten Werten) mit 50 Jahren, Nichtraucher erst mit 60 Jahren</b>			
<b>Mann (Idealwerte)</b> <i>Nichtraucher 160 mg% Cholesterin 120 mmHg syst</i>	<1%	<1%	<1%
<b>Mann (3x höchste Werte)</b> <i>Raucher 320 mg% Cholesterin 180 mmHg syst</i>	1%	<u>6%</u>	<u>18%</u>
<b>Nichtraucher (höchste Werte)</b> <i>320 mg% Cholesterin 180 mmHg syst</i>	1%	3%	<u>9%</u>
<b>Raucher (mittlere Werte)</b> <i>270 mg% Cholesterin 160 mmHg</i>	1%	5%	<u>14%</u>
<b>ESC- Risikorechner</b>	sinnvoll		überflüssig*
<b>Frauen:</b>	Raucherinnen ab 60 Jahren		Nichtraucherinnen
<b>Männer:</b>	Nichtraucher ab 60 Jahre Raucher ab 50 Jahren		Raucherinnen unter 60 Nichtraucher unter 50
<b>Alter als Indikation:</b> Auch Nichtraucher erreichen ab 65 Jahren mit "guten" Werten (Cholesterin 240 mg% und 140 mm Hg die Indikation: Risiko > 5%)			
* weil 5% Indikationsgrenze nie erreicht wird; Einsatz aus anderen Gründen möglich.			

multiplikativen Wirkungsmechanismus. Wenn man vereinfachend davon ausgeht, dass die medikamentöse Senkung des Risikofaktors auf einen niedrigeren Wert bedeutet, dass dann das gleiche Risiko (Isotropie) erreicht wird, als wäre der Wert natürlicherweise so niedrig gewesen, dann gilt die genannte Logik in gleicher Weise für alle medikamentösen Wirkungen auf das Risiko nur mit umgekehrten Vorzeichen. Tatsächlich benutzt der Risikorechner der European Society of Cardiology (ESC) explizit diese einfache Annahme, die auch den Ergebnissen der Therapiestudien mit Arzneimitteln entspricht [3].

Um bei mehreren Risikofaktoren mit dem multiplikativen Zusammenhang das absolute Gesamtrisiko zu bestimmen, ist entweder ein Rechner notwendig, oder es muss vergrößernd eine einfache Veranschaulichung (z.B. Risikotabelle oder eine noch einfachere Heuristik) benutzt werden. Ob eine exakte Berechnung durch die zugrunde liegende Formel im Alltag notwendig ist und dem Problem angemessen, soll hier offen bleiben.

### Die Logik der Risikorechner (am Beispiel der ESC-Risikorechners) [4]

Ein Risikorechner beinhaltet die Formel zur Berechnung kardiovaskulären Gesamtrisikos. Diese Berechnung ist notwendig, um die besonders Gefährdeten von denen zu trennen, deren Risiko so niedrig ist, dass der Schaden eines medizinischen Eingreifens

den Nutzen übertrifft. Die Ereignishäufigkeit pro 100 Personen in den nächsten 10 Jahren für eine kardiale klinische Manifestation (Herzinfarkt, kardiovaskulärer Todesfall, manifeste Angina) wird in der Prävention bei gesunden Risikofaktorträgern als Rahmen benutzt und auch als kardiovaskuläres Gesamtrisiko bezeichnet. „Gesamt“ meint hier die Selbstverständlichkeit, dass alle Risikofaktoren zur Berechnung beachtet werden. Ob man neben den kardialen auch andere von der Arteriosklerose betroffene Organe bei den Krankheitsereignissen mitzählt, wird verschieden gehandhabt. Eine Rate als %-Angabe gilt selbstverständlich nur für den gewählten Zeitrahmen. (siehe späterer Abschnitt zu Zeithorizonten des Risikos). Der 10-Jahres-Zeitraum ist mit Bedacht gewählt. Für Menschen ab einem Alter vom 35 bis zum 70. Lebensjahr ergeben sich dann Prozente zwischen <1% (40-jährige Nichtraucherin mit Cholesterin 220 mg% und RR 140/90) und ca. 40%. (70-jähriger Raucher mit Cholesterin 350 mg% und RR 180 mmHg). Wählt man ein Jahr als Zukunftshorizont, beträgt das Risiko im Prinzip dann ein Zehntel von 10 Jahren. Weil das Alter aber selbst ein Risikofaktor ist, verteilt sich das 10-Jahres-Risiko proportional mehr auf die späten Jahre als auf die ersten.

Bei über 70-Jährigen ist das 10-Jahres-Risiko auch mit besten Werten bei den Risikofaktoren über 25%, bei unter 40-Jährigen bei oder unter 1%, selbst mit Cholesterin 350 mg% und RR 160/100. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass das Alter als nicht behandelbares Schicksal über den beeinflussbaren Risikofaktoren schwebt. Für die medikamentöse Indikationsstellung ist eine längere Perspektive als 10 Jahre bei jüngeren Menschen nicht mit Evidenz belegbar, so dass es für die medikamentöse Intervention angebracht ist, erst bei dem Alter – die ja häufig lebenslange Medikation – zu beginnen, das dies rechtfertigt. So führt der Risikorechner zu einer konservativen Indikationsstellung, wenn er bei Jüngern ein tolerierbares Risiko errechnet. Wenn ein 30-jähriger hohe Werte hat, ist der Begriff „Hohes Risiko“ für die medikamentöse Indikation falsch bzw. erst wenn ein später quantitativ hohes Risiko erreicht würde, ergäbe sich ein belegbarer Nutzen.

In dem ESC-Risikorechner, abgeleitet aus der Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention bei asymptomatischen Patienten, sind folgende Festlegungen integriert:

- Das vaskuläre Mortalitätsrisiko insgesamt, also mit Schlaganfall, wird als Endpunkt benutzt. (ICD 401–414, 426–443, 798.1, 798.2)
- Eine medikamentöse Indikationsstellung wird für ein 10-Jahres-Risiko ab 5% befürwortet; dieses wird semantisch als „high risk“ bezeichnet, darunter wird von moderate oder low risk gesprochen.
- Ab RR 180/110 mmHg und Cholesterin von 320 mg% wird von einer unmittelbaren isolierten medikamentösen Behandlungsbedürftigkeit ausgegangen. Dies sind dann die „Grenzwerte“ für eine unbedingte Intervention.
- Werte ab 120/80 RR oder Cholesterin 160 mg% sind Multiplikatoren des Risikos und eine Erhöhung trägt ab so niedrigen Werten zur absoluten Risikoerhöhung bei. Dies sind aber auf keinen Fall Grenzwerte für Semantiken wie: gesund/krank; risikobehaftet/kein Risiko.



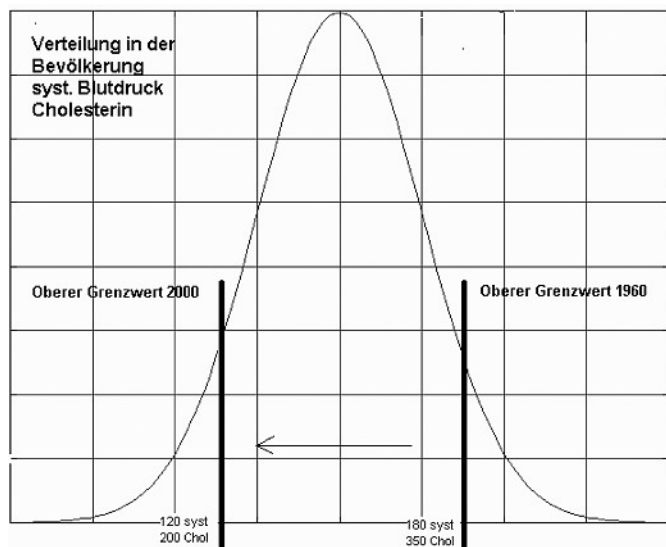


Abb. 1 Vom Grenzwert zum hypothetischen Idealwert.

Das Basisrisiko ist länderspezifisch und beruht nicht auf veralteten und für heute und Europa falschen amerikanischen Framingham-Daten. Das in der Abb. auf S. 466 dargestellte Exzerpt aus dem ESC-Risikorechner beruht auf der „European low risk“ Voreinstellung, weil Deutschland im europäischen Vergleich ein niedriges kardiovaskuläres Risiko besitzt.

### Die Grenzwertproblematik

Risikofaktoren, die primär natürliche biochemische oder physiologische Merkmale sind, besitzen einen Streubereich, der einer Glockenkurve folgt. Die im Laborbereich allgemein angegebenen Grenzwerte bei Gesunden liegen im äußeren rechten Bereich (oberer Grenzwert) oder links (unterer Grenzwert). So lauteten noch 1970 die oberen Grenzwerte für Blutdruck und Cholesterin 180/105 bzw. 35 mg% und betrafen ca. 5% der Bevölkerung (siehe Abb.1). Heute sind diese oberen Grenzwerte bei 120/80 oder 135/80 bzw. 160 mg% angekommen. Sie liegen damit im Bereich des linken Schwanzes der Normalverteilung – und damit liegen 90% der erwachsenen Bevölkerung im „Risikobereich“. Die Radikalität, mit der hier Gesunde zu Risikoträgern gemacht werden, ist kaum zu überbieten und führt zu einem medikalisierenden Klassifikationsritual gesunder Menschen [5]. Damit aber führt sich ein medizinisches Konzept, das mit Grenzwerten oder Normalwerten für einzelne Risikofaktoren operiert, eigentlich selbst ad absurdum [6].

Haben Grenzwerte für einzelne Risikofaktoren überhaupt keinen Sinn mehr? Dies kann so nicht gesagt werden: Aber erst jenseits von z. B. 180/105 oder 350 mg% können autonome Grenzwerte wieder sinnvoll sein, nämlich Werte, deren Beitrag zum absoluten Risiko mehr dem additiven Modell folgt, und die somit in Bezug auf die absolute Risikoerhöhung relativ eigenständig sind. Da allerdings der Übergang fließend ist, ist dies eine pragmatische Entscheidung. Wie dargestellt, bedeutet der additive Charakter, dass dieser Risikofaktor dann das Risiko immer z. B. um relevante absolute %-Punkte erhöht, was autonom eine Indikation begründen kann. Die Leitlinie der European Society of Car-

diology zur kardiovaskulären Indikationsstellung enthält diese Vorgehensweise, indem die in den Risikorechner eingetragenen Werte bei 320 mg% Cholesterin 180 mmHg systolischer Blutdruck enden, da dann die absolute Indikation für eine Medikation einsetzt.

### Messen der Risikofaktoren

Während Alter und Geschlecht und Rauchen keine Messproblematik haben, tritt bei Blutdruck und Cholesterin die Frage auf, wie häufig für die Risikofeststellung, aber auch für den Therapieerfolg gemessen werden soll. Analog zum Vorgehen in den Studien sind 3 Messungen im Zeitraum von Wochen als Ausgang ausreichend. Der Einsatz der Standarddosis eines Medikamentes senkt den Wert bei jedem Patienten aufgrund verschiedenster Mechanismen unterschiedlich und ist auch im Zeitverlauf variabel. Will man daher einen bestimmten Zielwert erreichen, sind dauernde Kontrollen und Dosisanpassungen notwendig. Es hat sich aber gezeigt, dass insbesondere bei der Cholesterinsenkung durch Statine diese in ihrer Standarddosierung eine gleichförmige 30% relative Risikoreduktion bewirken [7] unabhängig von der erreichten Senkung.

Einfacher und effizienter ist es daher, von folgender Überlegung auszugehen: Im multifaktoriellen Modell gibt es keinen zu erreichenden festen Zielwert mehr, sondern stattdessen das Ziel einer mit bestem Nutzen/Risiko verbundenen effektiven Risikosenkung. Da auch in den Therapie-Studien hauptsächlich Standarddosierungen verwendet wurden, deren risikosenkende Wirkungen zudem nur in einem gewissen Ausmaß von der erreichten Blutdruck- oder Cholesterinsenkung abhängig sind (so genannte pleiotrope Effekte bzw nichtvorhandene Isotropie), erscheint es sinnvoll, zunächst nur Standarddosierungen zu verwenden; womit die Überwachung der erzielten Senkung eines Risikofaktors sich relativiert. Statt aufwändig und mit abnehmenden Risiko/Nutzen-Verhältnis zu „titrieren“, ist es effektiver, ein zweites Wirkprinzip – also auf einen anderen Faktor zielend – in der Standarddosierung einzusetzen. Der multifaktoriell-multiplikativen Verursachung folgt logisch die Risikosenkung durch mehrere Wirkprinzipien.

Dabei wird davon ausgegangen, dass jedes Wirkprinzip (Aspirin, Blutdrucksenker, Statin) 20–30% relative Risikosenkungen bewirkt, und zwar praktisch unabhängig von der im Einzelnen erreichten Risikofaktorbeeinflussung: Man kann deshalb weitergehende Vorstellungen einer Überwachung der Risikofaktoren sogar für eher hinderlich halten, weil die Schwankungen der Werte uninformativ und psychologisch kontraproduktiv sein können. Damit erreicht den Hausarzt jene Handlungsmaxime, welche die kardiologischen Kliniken standardmäßig bei Herzinfarktpatienten mit deutlich höherem Risiko – aber gleichem zugrunde liegenden biologischen Krankheitsprozess (Arteriosklerose im weiteren Sinne) – routinemäßig mit 4 Wirkprinzipien praktizieren (ASS, Statin, Beta-Blocker, ACE-Hemmer – alles unabhängig vom Vorliegen einer „Erhöhung“). Natürlich wird der Hausarzt nicht alle Wirkprinzipien einsetzen, aber ab einem 5–10% kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko, wird er zu überlegen haben und mit dem Patienten klären müssen, wieviel Risikosenkung nötig ist.

## Zeithorizont des Risikos

In den üblichen Berechnungen wird das Risiko auf 5–10 Jahre bezogen. Dies ist eigentlich eine künstliche Festlegung, weil das kardiovaskuläre Risiko nicht wie das Aids-Risiko mit dem 60. Lebensjahr bzw. ohne Geschlechtsverkehr praktisch aufhört. Im Gegenteil das Alter ist der stärkste Risikofaktor. Trotzdem hat die 10-Jahres-Grenze eine Rationalität, nämlich darin, dass die Studien, die eine Risikosenkung belegt haben, nicht über längere Zeiträume durchgeführt wurden. Ein evidenzbasierter Skeptiker könnte meinen, dass die risikosenkende Wirkung dann verschwinden könnte. Wichtiger für die „Behandlung“ des kardiovaskulären Risikos ist aber die Überlegung, dass das arteriosklerotische Risiko trotz effektiver Interventionen auch ein altersindependentes Schicksal bleibt – selbst wenn man alle anderen Risikofaktoren ausschaltet. Der Risikoverlauf ist wesentlich vom Alter bestimmt. Der präventiv beeinflussbare Anteil des Risikos drückt sich darin aus, dass ereignisfreie Zeit, also ohne Herzinfarkt, Schlaganfall, lediglich hinausgeschoben wird.

Das Ziel von Maßnahmen kann es nur sein, die Alters/Wahrscheinlichkeitskurve zu höherem Alter hin zu verschieben. Durch Beeinflussung von Risikofaktoren kann man auf eine andere Kurve „aufspringen“, die einem besseren Risikostrom entspricht. Mit einigen Jahren Verzögerung (5–8 Jahre) erreicht man dann immer das Risiko von Menschen mit Idealwerten. Von Brenner und Gefeller [8] wurde daher vorgeschlagen, diese Zeitverschiebung in der Risikokommunikation mit dem Patienten zu verwenden, was sich aber aufgrund des darin sichtbaren langfristigen Pessimismus nicht durchgesetzt hat. Es bedeutet auch, dass das Risiko langfristig immer über 50% beträgt, weil das Alter als Basis-Risikofaktor seinen Tribut zollt.

## Relevanz für Praxis und Strategie

Im Folgenden werden perspektivisch in Bezug auf Veröffentlichungen, Didaktik, Leitlinien und Praxis kurze Schlussfolgerungen vorgestellt.

- In Aufsätzen zur Orientierung und Fortbildung sollte nicht mehr von einem absoluten Risiko des Blutdrucks und des Cholesterins (oder von der absoluten Risikosenkung bzw. einer nnt) geschrieben werden, weil dies immer nur für eine bestimmte Ausprägung aller Risikofaktoren gilt – also so getan wird, als ob der Wert für eine spezielle Gruppe irgendeine allgemeine Bedeutung hat. Der Risikofaktor Bluthochdruck lässt sich nur sinnvoll begreifen und charakterisieren durch seine relative Risikoerhöhung; diese sollte z. B. pro 20 mmHg syst. angegeben ( $\sim 1,4 = 40\%$ ) werden oder diejenige Erhöhung des Wertes, die eine Verdopplung (100%) des Risikos bewirkt ( $\sim 40$  mm Hg syst.). Diese Denkweise ist die Voraussetzung auch für die Beurteilung von Interventionseffekten.
- Für die Bewertung von Risikofaktorsenkungen sollte zunächst vereinfachend davon ausgegangen werden, dass – egal durch welches Mittel – diese Verminderung des Wertes das Gleiche bewirkt, was man hätte, wenn der Risikofaktor primär diesen niedrigeren Wert gehabt hätte. Also z. B. eine Senkung um 50 mg% Cholesterin bewirkt eine Senkung des Risikos um relativ 40%. Auch hier ist die Angabe von absoluten Risikosenkungen sinnlos und verwirrend, weil nur die relative Risiko-

senkung ein Charakteristikum ist. Wenn ein Risikofaktor-senkendes Medikament von dieser Regel abweicht, sind Hilfsannahmen wie pleiotrope Wirkung usw. notwendig bzw. diese Effekte beruhen auf anderen Mechanismen als der Risikofaktor selbst.

- Grenzwerte existieren nur als Grenze des Gesamtrisikos für eine Indikation oder Besorgnis, die allgemein oder mit dem Patienten festlegbar ist. Für Medikamente in Standarddosierungen wäre es das technisch notwendige absolute Gesamtrisiko, ab dem der Nutzen den Schaden übersteigt plus eine klinische Quantifizierung dieses Unterschiedes im Sinne von Relevanz, ab dem es sich praktisch zu behandeln lohnt. In Bezug auf den Begriff „Grenzwert“ für Ausprägungen einzelner Risikofaktoren sollte dieser nur im Zusammenhang mit einer absoluten Indikation weiter benutzt werden; also Werte bei denen eine Risikofaktor sich unabhängig als absolutes Risiko konstituiert. Dies sind Werte von mindestens 350 mg% Cholesterin oder 180/105 mmHg Blutdruck.
- Die Wirkung von Medikamenten in den Standarddosierungen beträgt regelmäßig 20–30% relative Risikoreduktion, wenn man sie über den zugrunde gelegten Berechnungszeitraum wirklich einnimmt, also 10 Jahre. Eine geringere Wirkungsstärke ist nicht zulassungsfähig oder praktisch nicht relevant und eine stärkere Dosierung wegen des größeren Nebenwirkungsrisikos ineffizient. Es liegt daher Nahe in hausärztlichen Leitlinien zur Senkung des kardiovaskulären Risikos das Prinzip von Standarddosierungen für einzelne Risikofaktoren zu verfolgen. Dies ist der wesentliche Inhalt eines Polypill-Konzeptes. Es liegt in der einfachen Addition der Wirkprinzipien mit Standarddosierungen und reduzierter bis gar keiner Messung des Surrogateffektes – je nach Risikolage und Patientenwunsch. Die pharmazeutische Fertigung in einer Tablette ist mehr eine weitere praktische Beigabe.

Die genaue Berechnung des kardiovaskulären Risikos insbesondere durch den offenen Einsatz von Risikorechnern führt das „Risiko“ quantitativ und explizit in den Arzt-Patient-Diskurs und ersetzt die Fixierung auf gute und schlechte „Werte“. Es ist aber so, dass die Auswahl der Risikofaktoren in den Wirkungsmodellen immer relativ willkürlich ist und die exakte Zahl eine Art Kunstprodukt ist, das allein durch die Linearität des Denk- und Rechenmodells zustande kommt. Es lassen sich zwanglos 5–10 praktisch relevante und validierte andere Risikofaktoren finden, die in den Rechnermodellen nicht vorkommen. Ob für den Hausarzt nicht eine robustere Heuristik in der Prävention asymptomatischer Personen angemessener wäre, soll hier offen bleiben [9]. Wenn die durch die kardiovaskuläre epidemiologische Tradition inspirierte europäische Kardiologie mit dem Gesamtrisiko-Konzept absurden Grenzwerten eine Ende bereitet hat, sollte eine für mathematisch-statistische Pseudogenauigkeit kritische Allgemeinmedizin prüfen, ob diese Mathematik in der Arzt-Patient-Kommunikation effizient und angemessen ist. Sie ist aber auf jeden Fall realistischer als grenzenlose Grenzwerte, die eine medizinische Indikationsstellung für kardiovaskuläre Gesundheitsprobleme ad absurdum führen.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben

## Literatur

- <sup>1</sup> Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419
- <sup>2</sup> Borgers D. Universelle primärmedizinische Medikation des kardiovaskulären Risikos: ein WHO-Vorschlag. *Z Allg Med* 2003; 79: 244 – 247
- <sup>3</sup> Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Result of a risk estimation study in Europe. *Eur Heart J* 2003; 24: 987 – 1003
- <sup>4</sup> [www.escardio.org/knowledge/decision\\_tools/heartscore/](http://www.escardio.org/knowledge/decision_tools/heartscore/)
- <sup>5</sup> Berger M, Mühlhauser I. Präventiv-Therapien: Patienten müssen mehrstufig aufgeklärt werden. *Dt Arztebl* 2001; 98: A294
- <sup>6</sup> Borgers D. Risikofaktorenmedizin und Primärprävention beim milden Bluthochdruck. *MMW* 1982; 124: 655 – 659
- <sup>7</sup> Laufs U, Donner-Banzhoff N, Popert U. Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis. *Dt Arztebl* 2004; 101: A 1649
- <sup>8</sup> Brenner H, Gefeller O, Greenland S. Risk and rate advancement periods as measures of exposure impact on the occurrence of chronic diseases. *Epidemiology* 1993; 4: 229 – 236

<sup>9</sup> z. B die: Nimm die ersten 6 Faktoren die dir bei dem konkreten Patienten einfallen (Take-the-best-Heuristik), immer mit Alter und Geschlecht und Blutdruck mit den weiteren möglichen Faktoren Rauchen, Familienanamnese, soziale Lage, Nationalität, soziale Isolation, Depression, Cholesterinwert, körperliche Aktivität, Stress und Unausgeglichenheit (alle in der ESC-Leitlinie als valide Risikofaktoren autorisiert). Wenn mehr als 4 ja's bei den ersten 6: nimm hohes Risiko an.

## Zur Person



Prof. Dr. med. Dieter Borgers, geb. 1947, Abteilung für Allgemeinmedizin, Universität Düsseldorf. Arbeitsgebiete: Kardiovaskuläre Prävention, Qualität, Primärversorgung, Public Health, soziale Ungleichheit und Versorgung.

## Gender Medizin. Geschlechtsspezifische Aspekte für die medizinische Praxis

A. Rieder, B. Lohff (Hrsg.)

Springer-Verlag Wien, New York, 2004, XIV; 443 S., 59 Abb., Geb., 59,80 Eur, ISBN 3-211-00766-0

„Frauenherzen schlagen anders“, mit diesen Worten leitet ein Tagungsteilnehmer seine Frage nach Besonderheiten des Case Management in der Hausarztpraxis bei Männern und Frauen mit dem Syndrom Herzinsuffizienz ein.

In den klassischen medizinischen Fächern ist „Gender Medizin“ bislang nicht etabliert und im klinischen Alltag wenig beachtet, obwohl Ärztinnen und Ärzte mit den vielfältigen geschlechterbezogenen Unterschieden in Morbidität und Krankheitsverlauf konfrontiert sind. Die beiden Herausgeberinnen, Professorinnen in Wien (Rieder) und Hannover (Lohff), entfalten gemeinsam mit den Autorinnen und Autoren in ihrem „Textbuch“ einen informativen Überblick über gender-gerichtetes Wissen in den klassischen medizinischen Fächern wie Allgemeinmedizin, Pädiatrie, Onkologie, Neurologie, Physikalische Medizin, Kardiologie, Chirurgie und Angiologie. Die Artikel folgen vier Leitfragen: (1) Wel-

che (biologischen und sozialen) Geschlechtsunterschiede und -gemeinsamkeiten sind bekannt? (2) Welche wissenschaftliche Evidenz, welche klinischen Erfahrungen liegen vor? (3) Resultieren daraus Einflüsse auf klinische Diagnose und medizinische Behandlung? (4) Welche Empfehlungen lassen sich für die Praxis ableiten? Sie stellen klar heraus, dass die Beobachtung von Geschlechtsunterschieden hinsichtlich Prävalenz, Befunden und Symptomen in wissenschaftliche Fragestellungen überführt und systematisch aufgearbeitet werden muss, um Prävention und Versorgung zu verbessern. Sie versäumen es auch nicht, festzustellen, dass sich die Gender Medizin momentan im Stadium der deskriptiven Forschung befindet und plädieren dafür, sich den Forderungen an eine evidenz-basierte Medizin zu stellen. Das Buch ist didaktisch gut aufbereitet und übersichtlich gestaltet. Dazu tragen insbesondere farblich abgesetzte Übersichten und Zusammenfassungen sowie informative Tabellen und Graphiken bei, die in einem angemessenen Verhältnis zum Text stehen. Die Freude ist allerdings getrübt durch das Fehlen eines Sachwort-Indexes. Insgesamt ein gelungener Versuch, ein innovatives Thema umfassend darzustellen!

Dr. Regine Heidenreich, Göttingen