

Eine neue Auffassung des kardiovaskulären Risikos und ihre Folgen für die Medizin

Teil I: Die Relativitätstheorie des kardiovaskulären Risikos: ein neues Verständnis und seine klinisch-epidemiologischen Grundlagen

Teil II: Die Relativitätstheorie und die medikamentöse Senkung des kardiovaskulären Risikos

A New Concept with Regard to Cardiovascular Risk and Its Medical Consequences

Part I: A Theory of Special Relativity with Regard to Cardiovascular Risk: Its Clinical and Epidemiological Foundations

Part II: The Theory of Special Relativity and the Medical Treatment of Cardiovascular risk

Autor D. Borgers
Institut Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

Schlüsselwörter

- Relativitätstheorie
- kardiovaskuläres Risiko
- multiplikativ-multifaktorielles Modell
- Grenznutzen
- Vereinfachung

Key words

- cardiovascular risk
- theory of relativity
- multiplicative-multifactorial disease risk
- marginal effects
- simplification

Peer reviewed article

eingereicht: 04.07.2007

akzeptiert: 17.07.2007

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-985377
 Online-Publikation: 2007
 Z Allg Med 2007; 83: 365–372
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1433-6251

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. D. Borgers
 Abteilung für Allgemeinmedizin
 Universitätsklinikum
 Düsseldorf
 Moorenstraße 5
 40225 Düsseldorf
 dieter@borgers.info

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Behandlung des kardiovaskulären Risikos benötigt ein neues Denkmodell (Relativitätstheorie), welches die Natur und die Interaktion der Risikofaktoren zur Grundlage nimmt, die in den epidemiologischen und klinisch-pharmakologischen Studien evident geworden sind.

Methoden: Es werden die logischen und empirischen Befunde und Voraussetzungen dargelegt, welche das neue Modell begründen: multiplikativ-multifaktorielle Interaktion der Risikofaktoren als auch der Risikosenkung, nichtvorhandene Grenzwerte, altersdeterminierte Inzidenz. Die sich daraus ergebende Behandlungslogik entspricht der Natur des epidemiologischen Modells bzw. ist Ergebnis der in Metaanalysen aufgezeigten Effekte und Interaktion der erprobten Wirkprinzipien (Blutdrucksenkung, Cholesterinsenkung, Plättchenaggregation). Die sich daraus ergebenden praktischen Konsequenzen werden aufgezeigt.

Ergebnisse: Die bisherige Risikofaktor-Kontroll-Strategie ist aufgrund der Wirkungslogik und Datenlage durch die adäquatere Relativitätstheorie des kardiovaskulären Risikos zu ersetzen. Es ist zu erwarten, dass diese wegen ihrer höheren Übereinstimmung mit der wirklichen Natur des Risikos und ihrer praktischen Vereinfachung eine effektivere kardiovaskuläre Risikoreduktion erreicht.

Schlussfolgerungen: Das einfachere und realistischere Behandlungsmodell der Relativitätstheorie des kardiovaskulären Risikos ist universell anwendbar. Es setzt nicht auf falsche Ideale sondern auf die praktisch mögliche und effektivste Risikoreduktion.

Abstract

Background: The acceptance of total cardiovascular risk as the standard guideline- and treatment- model implies far-reaching consequences. A theory of special relativity is formulated, taking into account the nature and interaction of risk factors towards a true endpoint-related disease risk.

Methods: The inherent empirical and intellectual foundations of the model are explained and consequences are formulated for daily practice. The principles are: – Accepting the multiplicity and relativity of risk factors as determinants (without own pathology) and incorporating patient values. – Accepting, that the usual thresholds do not exist in reality and applying the multi-factor-multiplicative nature of risk instead of the less effective titrating of one riskfactor. – The relative inefficiency of serial riskfactor-control strategies. – Stepwise addition (in sequence and in accordance with total risk and magnitude of agreed risk-reduction) of the proven and robust generics with regard to blood pressure, cholesterol and clotting. – No fuss-around with an ineffective and infinitesimal pharmacologic optimization towards “ideal” values with ever diminishing returns.

Results: In simplifying the GP’s approach with regard to cardiovascular risk, the traditional “riskfactor-control-strategy” towards thresholds and ideal values of surrogate markers is substituted by a more effective model in accordance with the underlying epidemiologic realities and the nature of risk-factors in a multiplicative-multifactorial disease-risk.

Conclusions: The theory of relativity is more realistic, has better efficiency and can be easier implemented under many circumstances. Individual impact measures are thus maximized in parallel to population impact measures.

Die Relativitätstheorie des kardiovaskulären Risikos: ein neues Verständnis und seine klinisch-epidemiologischen Grundlagen (Teil I)

Einleitung

Die Steigerung der allgemeinen Lebenserwartung auf ein biblisches Alter in einigen Ländern Europas (z.B. Frankreich und Schweiz für Frauen: 84 Jahre in 2005) hat notwendig zur Folge, dass die Herz-Kreislauf-Erkrankungen zur dominanten Pathologie wurden. Die Krankheitseffekte der Arteriosklerose auf lebenswichtige Organe (Herz, Gehirn u.a.) sind so komplex und schwerwiegend, dass Patienten, Ärzte, Krankenversicherung und Pharmaindustrie enorme Konsequenzen schultern müssen [1]. Die Einen sind von den schwierigen therapeutischen Problemen betroffen, während die Anderen Träume oder Alpträume in Bezug auf Kosten und Gewinne erleiden. Die cholesterinsenkenden Medikamente allein verursachen in Europa und mehr noch in den USA die höchsten Arzneimittelausgaben eines spezifischen Therapeutikums [2]. Jedes Jahr informieren die statistischen Ämter die Allgemeinheit über eine immer größer werdende Anzahl Gestorbener an Herzinfarkten und Schlaganfällen und verbreiten dadurch auf den ersten Blick die Botschaft, dass die epidemiologische Situation sich verschlechtert. Das Gegenteil ist jedoch der Fall. Je höher die Lebenserwartung, desto größer ist der Anteil der an Herz-Kreislauf-Krankheiten Gestorbenen, während andere Todesursachen zurückgehen. Diese als gesundheitliche Verbesserung und als Fortschritt aufzufassende Entwicklung ist somit auch eine erwünschte „Epidemie“. Die Verbesserung der Prävention und Behandlung bewirkt volksgesundheitlich langfristig damit keine Verminderung der Krankheitslast. Was man allerdings bewirken kann, ist die Verlängerung der krankheitsfreien Zeit bzw. eine Minderung der Progredienz des Krankheitsverlaufs [3].

Auf lange Sicht bzw. mit der historisch bewirkten Lebensverlängerung steigt das individuelle lebenslange Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses auf 40%. Dies ist menschliches Schicksal, es sei denn, man glaubt an die potentielle Unsterblichkeit. Diese Wahrheit muss die Medizin akzeptieren, will sie sich nicht in Don Quichotte-artige Ausrottungsfeldzüge verlieren, die maßlose Therapien und ruinöse Kosten verursachen. Das Problem betrifft jeden – Gesunde und Kranke, und niemand kann sich der inhärenten Risikologik entziehen. Auch die Public-Health orientierte Präventions-

debatte ist mit falschen Vorstellungen der medizinischen Risikofaktor-Redeweise infiziert, weil die bisherige Grenzwert-Logik – sich abbildend in einer Terminologie wie „blood-pressure control-rates“ – für einzelne Risikofaktoren meistens akzeptiert wird. Der „Glaube“ an die Risikofaktoren ist oft größer als bei medizinischen Praktikern, die den täglichen Widersprüchen bei ihren Patienten ausgesetzt sind. Für die Prävention sind daher die folgenden Ausführungen genauso relevant wie für die Therapie.

Die Mythologie einer kardiovaskulären Epidemie

Wenn das altersstandardisierte (nicht das langfristige absolute) kardiovaskuläre Risiko seit 30 Jahren in den westeuropäischen Ländern jährlich um 2% sinkt (siehe **Abb. 1**), sollte diese generelle Risikoreduktion Berücksichtigung finden [4]. Dieser Rückgang zeigt sich nicht nur in der Mortalität, sondern ebenso in der Morbidität, gemessen an der Inzidenz von primären Myokardinfarkten in Registern und landesweiten einzelnen Untersuchungen. Dieser Rückgang führte dazu, dass nicht mehr hauptsächlich Männer zwischen 40–65 Jahren, sondern Frauen im Alter von älter als 75 Jahren für die „Epidemie kardiovaskulärer Erkrankungen“ wesentlich verantwortlich sind [5].

Die im folgenden abgeleitete neue Sichtweise führt nun nicht zu einem tatenlosen Pessimismus, sondern zu einem Realismus und dieser muss die individuellen therapeutischen Entscheidungen und die kollektiven gesundheitspolitischen Entscheidungen lenken. Zum Beispiel ist Frankreich das Land mit den schon immer niedrigsten altersstandardisierten kardiovaskulären Risiko der Welt, was man in Bezug auf die vorhandenen Risikofaktoren auch das französische Paradox nennt. Warum aber die Franzosen 450 mg/Jahr/Person an Statinen, gegenüber 350 mg in England und 300 mg in Deutschland verschrieben bekommen, erscheint genauso paradox [6].

In der gegenwärtigen Strategie und Praxis der kardiovaskulären Prävention bekämpft man nicht eine Krankheit sondern etwas Unbesiegbares nach dem Motto: je höher die Lebenserwartung, desto bedeutender das kardiovaskuläre Risiko, desto mehr Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten, desto mehr Prä-

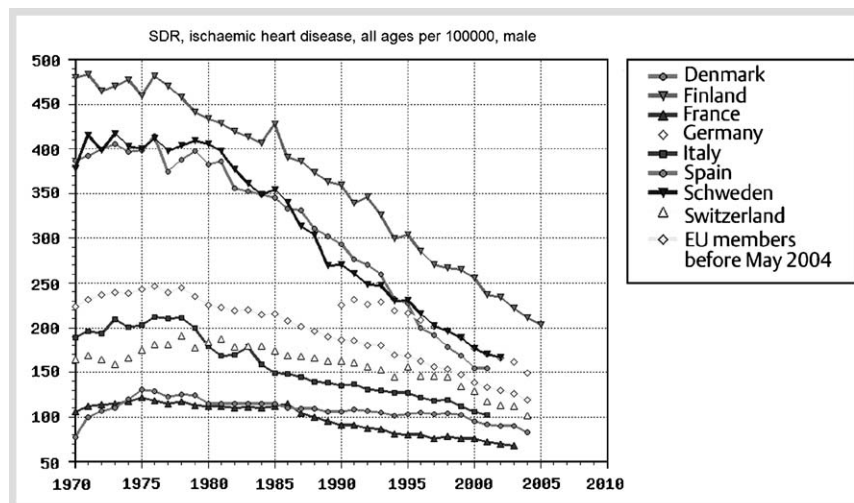


Abb. 1 Altersstandardisierte Mortalitätsrate für ischämische Herzerkrankungen, Männer, alle Altersgruppen auf 100000 für ausgewählte Länder Europas 1970–2005. Quelle: für diese Veröffentlichung aus WHO-HfA-Database generiert, Juni 2007.

Klassifikation des Blutdrucks	Systolisch (mm HG)	Diastolisch (mm HG)
optimal	< 120	< 80
normal	< 130	< 85
hochnormal	130 - 139	85 - 89
leichte Hypertonie (Schweregrad 1)	140 - 159	90 - 99
mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160 - 179	100 - 109
schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	> 180	> 110
isolierte systolische Hypertonie	> 140	< 90

Abb. 2 Klassifikationsrituale des Blutdrucks in unterschiedlichen Leitlinien (nach Richtlinien der Dt. Hochdruck. Liga 2006).

vention und Behandlung ist notwendig, desto mehr Medikamente gegen Blutdruck und Cholesterin müssen verschrieben werden. Diese Logik ist eine Mythologie und Tautologie. So konstruiert sich eine allgemeine Pathologie in der es keine Gesundheit mehr gibt sondern immer schon Krankheit, welche die Medizin zu behandeln hat. Im Fall des Blutdrucks und des Cholesterins wurde die normale Physiologie abgeschafft, indem der Grenzwert, welcher das Normale vom Pathologischen unterscheidet auf 160 mg% Cholesterin bzw. 120/85 mm Hg Blutdruck festgelegt wurde bzw. es wurde ein scholastisches Klassifikationsritual über das Risikokontinuum gelegt (● **Abb. 2**).

Damit haben 90% der gesunden Bevölkerung diese Pathologie bzw. ein medizinisch relevantes Risiko. In der entsprechenden Analogie wären alle Personen, die größer als 160 cm sind zu groß (und nicht eher etwas klein) und litten an einer mysteriösen Krankheit. Ivan Illich [7], wenn er noch leben würde, sähe sich in seiner Kritik der Medizin grandios bestätigt, wenn sie aus der normalen Physiologie die dominierende Krankheitsbedrohung der Epoche konstruiert.

Die empirische Konstruktion des kardiovaskulären Risikos

Man muss die Geschichte der kardiovaskulären Epidemiologie seit ihrem berühmten Anfang in Framingham bis zu den heutigen Megatrials mit Medikamenten zurückverfolgen, um zu begreifen, wie eine rationale Wissenschaft eine solche Konzeption und Praxis hervorbringen konnte. Diese größten und aufwendigsten je in der Medizin durchgeführten wissenschaftlichen Versuche sind letztendlich an einem Punkt angekommen, der für eine Medizin, die das Normale vom Pathologischen unterscheiden will, zu einem einfachen aber auch paradoxen Befund führt: Es gibt keinen Grenzwert bei dem eine „Pathologie“ bzw. ein Risiko beginnt, sondern die normale Physiologie beinhaltet schon ein Risiko. Damit wäre es scheinbar logisch und folgerichtig – indem man Risiko mit Pathologie (= Medizin) gleichsetzt – noch so geringe Risiken zu behandeln. Behandeln heißt hier Medikamente an normale, gesund seiende und sich gesund fühlende Menschen zu geben, beinhaltet aber auch eine entsprechende Redeweise und Nosologie. Die Grenzwerte näherten sich so kontinuierlich den „alten“ Normalwerten und weitergehend wurden „Idealwerte“ postuliert, die nur noch in bezug auf einen imaginären „Ideal“-Menschen real sind. Wenn aber das kardiovaskuläre Risiko ein bei höchster Lebenserwartung fast wünschbares Schicksal ist, muss für eine praktische Medizin ein realistischeres Konzept gefunden werden. Dieses Konzept wurde in den letzten Jahren entwickelt, und es wird die Theorie und die Praxis der Medizin auf diesem Gebiet grundlegend verändern, wie das neuere Veröffentlichungstitel beispielhaft andeuten [8].

Die Grundlagen einer Relativitätstheorie des kardiovaskulären Risikos

Die neue Konzeption des kardiovaskulären Risikos hat sich vornehmlich als Konsequenz aus den Ergebnissen der großen klinisch-epidemiologischen Versuche wie z.B. der HPS (Heart Protection Study [9]) ergeben, welche mit einer erstaunlichen Regelmäßigkeit gezeigt haben, dass die Senkung des Risikos mit Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. ASS), Blutdruckmedikamenten (wie ACE-Hemmer, Betablocker) oder Statinen immer eine konstante relative Risikoreduktion bewirkt; das Risiko sinkt mit jedem einzelnen Behandlungsprinzip vereinfacht immer um (relativ) 30%. Wenn das Infarktisiko 30% beträgt, bewirkt die Medikation eine Reduktion auf 21%, was einer absoluten Reduktion von 9% entspricht. Wenn das Risiko 1% beträgt, bewirkt das gleiche Medikament eine Reduktion auf 0.7%, was einer absoluten Risikoreduktion um 0.3% entspricht. Das Wirkgesetz ist die feste 30% relative Risikoreduktion. Dieses Wirkgesetz negiert nicht, dass in der klinischen Beurteilung des Effektes die absolute Risikoreduktion relevant ist. Die absolute Risikoreduktion wird aber durch diesen grundlegenden Zusammenhang von gegebenem Risiko und fester relativer Risikoreduktion vermittelt. Die beispielhafte Abbildung aus der Metaanalyse aller 14 Statin-Studien zeigt dies mehr als deutlich [10]. Für die Behandlung des Blutdrucks gilt der gleiche Sachverhalt [11](● **Abb. 3**). Gleichzeitig demonstrieren diese Ergebnisse auch das Nichtvorhandenein eines Grenzwertes, weil die relative Risikoreduktion bei „normalen“ Werten des Risikofaktors (bei gleichem durch andere Faktoren gegebenem Gesamtrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis) genauso groß ist wie bei sehr hohen Werten. Damit kann die Ausprägung eines Risikofaktors aber nicht mehr über eine Indikation entscheiden. Diese Relativität des einzelnen Risikofaktors ist nichts anderes als die logische Konsequenz des multifaktoriell-multiplikativen Wirkungsmodells und nicht eine Eigenschaft von Medikamenten oder anderer risikosenkender Maßnahmen, einfach weil es dem logisch vorgelagert ist. Es gilt daher zunächst die Weise zu verstehen, in der die Risikofaktoren interagieren, um das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zu generieren. Die gleiche mathematische Logik, die die primäre Risikoerhöhung produziert, ist auch für die analoge Risikosenkung durch Beeinflussung der Risikofaktoren verantwortlich. (siehe Teil II). So muss man diese Interaktion verstehen, um auch eine Medikamentenwirkung oder eine andere Maßnahme quantitativ beurteilen zu können.

Die Arithmetik der Risikofaktorinteraktion

Es ist heute Konsens unter allen medizinischen Fachgesellschaften, dass das Gesamtrisiko zumindest auf der Grundlage folgender Risikofaktoren zu berechnen ist: Alter, Geschlecht, Cholesterin, Blutdruck und Rauchen – zusätzliche Risikofaktoren sind möglich, ändern aber nichts an der folgenden Logik. Für die mathematisch genaue Berechnung sind Rechnerprogramme üblich geworden. Obwohl die Rechenlogik der Programme einfach ist, versteht sie kaum jemand, weil sie sich hinter komplizierten Formeln verbirgt. Deren Prinzip ist die Multiplikation der Risiken und diese funktioniert ganz einfach, auch wenn die übliche multiple logistische Regression (in Kohortenstudien und Interventionsstudien) komplizierter ist. In den populären Risikorechnern und Risikotabellen wird immer ein multiplikatives Interaktionsmodell benutzt, weil man davon ausgeht, dass dies am besten

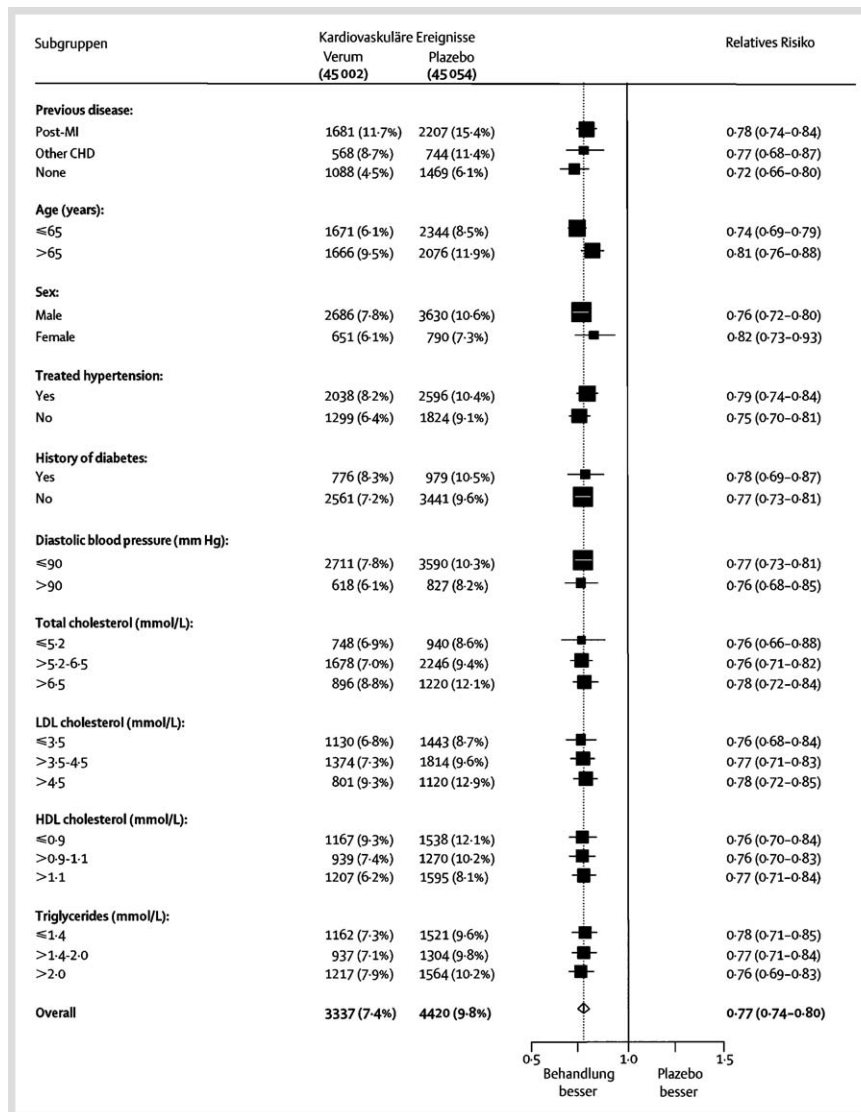


Abb. 3 Modifizierte Abb. aus Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. www.thelancet.com. Published online September 27, 2005.

der Wirklichkeit entspricht und weil die kardiovaskuläre Risikofaktor-Epidemiologie fast ausschließlich dieses Modell benutzt hat [15]. Nehmen wir einmal an alle Risikofaktoren variieren zwischen 1 (gut) und 4 (schlecht). Wenn ein Faktor auf 4 (z.B. hoher Blutdruck) steht und die anderen auf 1 (alles Idealwerte) ist das Ergebnis bei Multiplikation ($4 \times 1 \times 1 \times 1$) = 4, wenn alle Werte 4 anzeigen (alle Werte schlecht) ist das Ergebnis $4 \times 4 \times 4 \times 4 = 256$. Wenn sie sich addieren würden wäre das fiktive Risiko nur $4 + 4 + 4 + 4 = 16$, also um Größenordnungen niedriger. Während bei der Addition der Risiken immer 4 Punkte zusätzliches Risiko zu addieren sind, egal wie hoch das Risiko schon war, hängt der absolute Risikoanstieg bei der Multiplikation vollkommen von der Ausprägung der anderen Faktoren ab, nämlich statt $1 \times 4 \times 4 \times 4 = 64$ dann $4 \times 4 \times 4 \times 4 = 256$, ein Unterschied von 200. Es ist also nicht möglich, bei einer bestimmten Blutdruckerhöhung von einem hohen kardiovaskulären Risiko zu sprechen – in Wirklichkeit kann es ganz niedrig sein, je nachdem wie die anderen Faktoren sich darstellen. Diese Relativitätstheorie des kardiovaskulären Risikos erlaubt es gleichzeitig wieder eine Spannweite normaler Werte zuzulassen, die sich aber trotzdem zu einem relevanten Risiko multiplizieren können. In diesem Sinne muss das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zumindest mit den üblichen Risikofaktoren berechnet werden. Auch eine Blutdrucksenkung von 140 mmHg auf 120 mmHg kann

dann sinnvoll sein, nämlich wenn das Gesamtrisiko hoch ist und die multiplikative Relation dieser Senkung eine angemessene absolute Risikosenkung zuordnet. Diese Logik wird heute bei allen Herzinfarktpatienten in Europa angewendet, die gänzlich unabhängig von ihren Werten eine 4-fach Standardmedikation erhalten sollen, auch wenn der Blutdruck und das Cholesterin eigentlich „normal“ sind. Weil das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten in der Regel sehr hoch ist, wird auch bei „normalen“ oder sogar „subnormalen“ Werten der Risikofaktoren eine relevante absolute Risikoreduktion erreicht.

Die Relativitätstheorie als logische Konsequenz

▼ Wenn man auf diese Weise ein kardiovaskuläres Risiko für einen Menschen unter Zugrundelegung seiner Risikofaktoren berechnet hat, das meistens zwischen 1 und 30% in Bezug auf einen 5–10-Jahres-Zeitraum liegt, gilt es zu entscheiden, wie und ob es behandelt werden soll. Der moderne Konsens besteht nun darin, nicht mehr auf Grenzwerte und Idealwerte einzelner Faktoren zu schauen, die ja, wie gezeigt, sowieso fast jeder überschreitet, sondern die Höhe des kardiovaskulären Risikos zur Indikation zu verwenden. Weil die quantitative Bedeutung eines Risikofaktors so fast gänzlich von der Ausprägung der anderen Faktoren ab-

hängt, kann man dies eine Relativitätstheorie des kardiovaskulären Risikos nennen. Da man somit einem Faktor alleine keine feste quantitative Bedeutung zumessen kann, gibt es auch keinen Grenzwert. Nur wenn der einzelne Faktor so extrem erhöht ist, dass er quasi autonom agiert, könnte man von einer „Pathologie“ sprechen und einen isolierten Grenzwert angeben. Dieser befinden sich aber jenseits der heutigen Grenzwerte, z.B. bei RR 180/100–105 mmHg oder Cholesterin 350 mg/dl. Es könnte so scheinen, als handele es sich bei diesen Begründungen um fachlich-therapeutische Einzelheiten, die für eine medizinische Öffentlichkeit jenseits von klinischer Epidemiologie unwichtig sind. Da der rationale quantitative Umgang mit Risiken aber zu den elementaren Kenntnissen einer wissenschaftlichen Zivilisation gehört, sollte diese Arithmetik, die das individuelle und kollektive Krankheitsschicksal in Bezug auf die wichtigste Pathologie betrifft, doch allgemein bekannt sein – zumindest aber bei Ärzten, Krankenkassen und Gesundheitspolitikern, die sonst mit falschen Grundlagen Patienten und allgemeine Ressourcen behandeln. Geschildert wurde hier das zugrunde liegende Denkmodell, während die verwendeten Algorithmen der Biostatistik mathematisch anspruchsvoller sind (multiple logistische Regression).

Die Multiplikation des Normalen zu einer Indikation

Wenn es heute europäischer Konsens ist, dass die absolute Höhe des kardiovaskulären Gesamtrisikos eine medizinische Behandlung mit Medikamenten indizieren sollte, bedeutet dies gleichzeitig, dass damit der problematischen, ineffektiven Medikalisierung der normalen Physiologie und der Festlegung von Grenzwerten ein Ende bereitet wird, wie sie die heutige „risk-factor-control-strategy“ vorgibt. Wenn heute bestimmten einzelnen Grenzwerten ein „Risiko“ zugeordnet wird, so ist dies zwar wegen des geschilderten Sachverhaltes theoretisch richtig, aber eben nur, weil es einen Wert ohne Risiko gar nicht gibt [12]. Eine Therapieindikation kann auf dieser Grundlage dann nicht mehr abgeleitet werden. Zu hinterfragen ist daher die medizinische Nosologie und Semantik selbst, die mit einem Klassifikationsritual kaum noch Normalität zulässt. Daher forderte ein Beitrag im Lancet [8], kürzlich, dass die Begriffe Hypertonie und Hypercholesterinämie aus dem klinischen Vokabular gestrichen werden sollten. Damit wird konzeptionell überhaupt erst wieder

Gesundheit zugelassen. Viele – von der Pharmaindustrie, den Wissenschaftlern bis zu den Praktikern – werden dieser neue Auffassung nur unwillig folgen wollen, weil die naive Fixierung auf den Bluthochdruck und die Hypercholesterinämie so einfach ist, die multifaktorielle Situation dagegen anspruchsvoller. Wenn man die Renaissance einer normalen Spannweite physiologischer Werte von Blutdruck und Cholesterin akzeptiert, aber trotzdem diese Werte für eine Risikoberechnung benutzt, so ergibt sich die gedankliche Schwierigkeit, dass das jeweils einzeln „Normale“ – also das Gesunde – zur Konstruktion einer eventuell behandlungsbedürftigen – „Pathologie“ (hohes Risiko) benutzt wird. Dies erscheint wie ein logischer Widerspruch. Da aber die multiplikative Risikoerhöhung so funktioniert, ist es keiner. Hier gilt das gleiche wie im Alltagsleben oder bei anderen Risikokombinationen: Risikogegebenheiten, die quasi unvermeidbar und damit normal sind und denen einzeln keine Pathologie zugeordnet werden darf, kombinieren sich zu einer relevanten (pathologischen) Risikohöhe.

Eine anschauliche Analogie

Mit dem einfachen Beispiel des Autoverkehrs und seiner Unfallgefahr lässt sich dies anschaulich zeigen. Eine Geschwindigkeit von 140 km/h auf der dreispurigen, leeren Autobahn mit modernem Auto und bei Sonnenschein, ist praktisch (aber nicht theoretisch) ohne Risiko. Es entspricht in dieser Metapher dem zahlenmäßig gleichen normalen systolischen Blutdruckwert. Das inhärente trotzdem vorhandene Risiko ist unvermeidlich, es sei denn, man wollte den Verkehr (oder das Leben) selbst abschaffen. Verengt sich aber die Fahrbahn, wird es voll oder neblig und fängt es an zu regnen, multiplizieren sich diese Risiken zu einer abwendbaren „Pathologie“. Die Senkung der Geschwindigkeit, in der Analogie die Senkung des Blutdrucks bewirkt dann wegen des multiplikativen Charakters eine wesentliche Risikoreduktion. Einen Grenzwert für einen einzelnen Risikofaktor gibt es erst bei viel höheren Werten, nämlich dort, wo der einzelne Risikofaktor autonom eine relevante absolute Risikoerhöhung addiert. Das sind (hier nur beispielhaft in bezug auf die Größenordnung) systolische Blutdruckwerte ab 180 mmHg oder Cholesterinwerte ab 350 mg% und wieder in der Analogie entsprechende Geschwindigkeiten, die eine Ausnahme darstellen. Über die praktische Ausgestaltung und Benennung solcher einzelner Grenzwerte muss man sich pragmatisch einigen.

Die Relativitätstheorie und die medikamentöse Senkung des kardiovaskulären Risikos (Teil II)

Konsequenzen für die Behandlung

Die Behandlung des kardiovaskulären Risikos kann zweierlei meinen: nämlich 1. wie ich dieses Risiko begreife und auffasse und 2. wie ich es dann mit geeigneten Mitteln zu behandeln, d. h. zu senken versuche. Das Erste wurde schon dargelegt; das Zweite hat eine enorme Bedeutung für die praktische Medizin, weil die Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren das tägliche Brot heutiger Medizin ist und die dafür aufgewendeten Ressourcen alles andere bei weitem übertreffen. Die neue klinisch-epidemiologische Auffassung des kardiovaskulären Risikos verändert nun aber auch die praktische Behandlung mit Arzneimitteln, indem sie die ineffektive Optimierung partieller Ri-

sikofaktoren (Blutdruck, Cholesterin, Blutgerinnung) ersetzt durch eine Orientierung auf das eigentliche Behandlungsziel: die möglichst effektive Senkung des Herzinfarkt- oder eines anderen kardiovaskulären klinischen Risikos auf ein niedrigeres Risiko, das als akzeptabel bzw. als schicksalhaft angesehen wird [14]. Das rechnerisch geschätzte Gesamtrisiko ist ein Anhaltspunkt für oder gegen eine Therapie-Indikation bzw. deren Intensität. So kann z.B. nicht einfach ein kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko von über 5% in den nächsten 10 Jahren als Behandlungsindikation definiert werden [15]. Für jeden Menschen relativiert sich dieses Risiko vornehmlich nach z.B. Alter, Geschlecht; es kann sich überhaupt nur in einem individuellen und auch gesellschaftlich-historischen Kontext als Bezugnahme auf ein im-

mer gegebenes Basisrisiko als zusätzliches medizinisch zu beachtendes Risiko legitimieren.

Hierbei ist die epidemiologische Logik der multifaktoriellen Risikosituation reziprok auch auf die medikamentösen oder nicht-medikamentösen Optionen zur Risikosenkung anzuwenden [16]. Damit werden drei Vorstellungen obsolet, die die heutige Verwirrung herbeigeführt haben:

- ▶ die Orientierung auf Idealwerte für physiologische Parameter (Blutdruck, Cholesterin). Diese Idealwerte sind in der neuen Auffassung praktisch irrelevant (eben ein zu relativierendes Ideal), weil das Ziel immer in der möglichst effektiven Risikosenkung besteht und nicht in dem Erreichen eines „idealen“ Wertes. Das praktische Erreichen des niedrigeren Gesamtrisikos besteht in einer einfachen Mathematik: zunächst müssen die großen Multiplikatoren des Gesamtrisikos beseitigt werden bis zum infinitesimalen Minimum und zwar immer in dieser Reihenfolge. Diesem Minimum an Risikosenkung stehen häufig praktische Erwägungen entgegen bzw. sie verlieren sich im Unendlichen. Auf jeden Fall müssen zunächst immer die großen Effekte angegangen werden und nicht die minimalen.
- ▶ der Grundsatz einer pharmakologisch optimalen Monotherapie. Die reziproke Anwendung der multifaktoriellen Grundlage des kardiovaskulären Risikos bewirkt auch, dass die maximale Therapie nur eines Risikofaktors auf einen Idealwert hin nicht effektiv ist; im Gegenteil erzwingt die multifaktorielle Verursachung auch eine multifaktorielle Pharmakotherapie; quasi ein in der Dosisgestaltung dem multiplikativen Risiko analog dosiertes „Mischpräparat“ der unterschiedlichen Wirkprinzipien. Eine stärkere Wirkung wird nicht dadurch erreicht, dass der eine Risikofaktor auf den Idealwert – mit abnehmendem Grenznutzen – gesenkt wird, sondern dass eine standardisierte relative Senkung des einen Faktors von einer standardisierten Senkung des anderen Risikofaktors gefolgt wird, einfach weil hierdurch mehr Risikosenkung bewirkt wird.
- ▶ die Analogie von Risikofaktorsenkung und Risikosenkung. Die Relativitätstheorie des multifaktoriellen kardiovaskulären Risikos negiert auch eine Analogie von einzelner Risikofaktorsenkung und Risikosenkung, einfach weil die Multiplikation der Risiken dieses verbietet. Vielmehr ist die Wirkung der Risikofaktorsenkung und damit auch des Medikamentes von der Gesamtsituation abhängig. Die Stärke des Medikamentes ist seine gleichförmige relative Risikosenkung, sodass es mal sehr effektiv und mal sehr ineffektiv in bezug auf die absolute Risikosenkung sein kann, je nach Höhe des gegebenen Risikos. Auch ist die zusätzliche Senkung des jeweils nächsten Risikofaktors in einem gegebenen Fall immer weniger wirksam als die primäre Intervention; nicht weil das Medikament weniger wirksam ist, sondern weil das Risiko ja schon vorher gesenkt wurde und somit eine weitere relative Senkung naturgemäß absolut gesehen geringer ausfällt [17].

In der schon erwähnten Analogie zur Senkung des Unfallrisikos auf der Autobahn entspricht die Methode dem intuitiven Vorgehen jedes intelligenten Autofahrer: wenn vier Risikofaktoren Geschwindigkeit, Müdigkeit, Dunkelheit und alte Reifen vorhanden und veränderbar sind, wird man nicht einen Faktor auf „ideal“ reduzieren und die anderen so belassen, sondern intelligent vorgehen: Geschwindigkeit von 170 km/h auf 140 km/h reduzieren oder (und) kurz bzw. länger ausschlafen, Reifen wechseln, mehr Licht abwarten usw. Die Reihenfolge des Vorgehens ist durchaus variabel und wie weit man gehen will, ebenfalls, weil es ein unvermeidliches Risiko gibt, das nicht sinnvoll an-

gebar ist und außerdem vernünftigerweise Kosten-Nutzen-Risiko-Aspekte zu beachten sind.

Das konkrete praktische Vorgehen



Zunächst ist eine Entscheidung darüber zu fällen, ab welchem 5- oder 10-Jahres-Risiko eine Medikation überhaupt sinnvoll ist. Dies ist immer eine pragmatische Festlegung, im Normalfall gemeinsam mit dem Patienten. Je höher das Risiko sowohl absolut als auch relativ in bezug auf das „normale“ Risiko gleichaltriger Mitmenschen, desto eher wird sich die Waage zur Medikation neigen, aber auch bei dieser Vorentscheidung gibt es keine wissenschaftlichen Grenzwerte, sondern nur eine je individuelle Pragmatik. Weil Grenzwerte für Risikofaktoren nicht existieren und jeder Risikofaktor immer schon von vorneherein gegeben ist, kann bei der Entscheidung für eine Therapie im Prinzip jedes einzelne evidenzbasierte Wirkprinzip (in diesem Artikel sollen nur die medikamentösen Optionen diskutiert werden: Blutdrucksenkung, Cholesterinsenkung, Thrombozyten-Aggregationshemmung) eingesetzt werden. Dies führt jeweils zu einer 20–30% relativen Risikoreduktion. Eine jeweils weitere Senkung wird dadurch erzielt, dass die Wirkprinzipien nacheinander bis zum maximalen Effekt addiert werden [18]. Die Reihenfolge ist dabei theoretisch unwichtig; praktisch kann man mit dem Risikofaktor beginnen, der am weitesten vom Normalen entfernt scheint. Wenn das Gesamtrisiko primär sehr hoch ist oder auf jeden Fall ein maximaler Effekt erreicht werden soll, müssen immer die Standarddosierungen aller evidenzbasierten Wirkprinzipien (medikamentös: Cholesterinsenker, Blutdrucksenker, ASS) eingesetzt werden [19]. Da die Stärke der Risikosenkung durch ein Medikament wenig von der unmittelbar erreichten Beeinflussung des Surrogatparameters abhängt, sondern sich auch bei Blutdrucksenkern und Statinen (genauso wie bei ASS) generell einstellt, ist die ständige Kontrolle des Surrogatparameters auf einen festen Zielwert hin überflüssig. Dies bedeutet praktisch, dass die heute geforderte engmaschige Kontrolle des physiologischen Parameters im Sinne des Erreichens von Zielwerten ineffektiv ist. Wenn eine stärkere Risikosenkung gewünscht wird, ist das nächste Wirkprinzip zu addieren und nicht die Dosis des ersten Medikamentes zu erhöhen. Welche zusätzliche Risikosenkung, über die von den Standarddosierungen der drei Wirkprinzipien erreichte hinaus möglich ist, ist eine Frage von Feinheiten, die oft jenseits der praktischen Vernunft angesiedelt ist, bzw. die erst nach der 3-fach Standardmedikation zusätzlich überlegt werden kann.

Die Effektivierung und Vereinfachung bei diesem Vorgehen zum Nutzen von Arzt und Patient ist evident. Was für das konventionelle Denken konzeptionell so schwierig ist, ist die Akzeptanz einer nur suboptimalen Korrektur des partiellen Faktors, weil man denkt, dieser müsste ja nach dem Motto der „besten“ Behandlung für den Patienten immer optimal korrigiert werden. Man unterstellt damit diesem Faktor eine eigene „Pathologie“; da die Pathologie aber nur im kardiovaskulären Gesamtrisiko besteht, ist dies grundlegend falsch. Der Grad der „Pathologie“ ist immer nur die Höhe des Gesamtrisikos; reziprok entspricht der Grad der „Heilung“ seiner jeweils nächsten stufenweise stärksten Senkung. Diese unterliegt aber der multiplikativen Logik, die das neue Vorgehen begründet.

Von falscher Kontrolle zu effektiver Risikosenkung

▼
Wer eine robuste und monotone langfristige Risikosenkung erreichen will, muss zunächst die robusten und langfristig-monotonen Mittel einsetzen, bevor er auf die Feinheiten kommt. Die einzusetzenden medikamentösen Mittel stehen auf dem Arzneimittelsektor als Errungenschaft von mehr als 50 Jahren klinisch-epidemiologischer Forschung zur Verfügung [18]. Weil in Bezug auf den Behandlungshorizont Studiendauern und Anwendungserfahrungen von über einem Jahrzehnt und länger nötig sind, sind die Mittel meistens patentfrei und zudem kostengünstig für den Risikofaktor Blutdruck (Diuretika, β -Blocker, ACE-Hemmer), für den Risikofaktor Cholesterin (Statine), für den Risikofaktor Blutgerinnung (Aspirin). Mit diesen drei Substanzen hat jegliche medikamentöse kardiovaskuläre Risikosenkung zu beginnen; alles andere missachtet die aufwendigste und langfristige klinische Epidemiologie, welche die Medizin je hervorgebracht hat. Im Unterschied zu immer radikaleren Grenzwertsenkungen und „the lower the better“ Innovationen, die doch nur infinitesimale Verbesserungen bringen können, setzt die Relativitätstheorie des kardiovaskulären Risikos auf den praktisch relevanten Imperativ, die möglichst effektive Senkung des Gesamtrisikos zu bewirken. Die heutige Praxis des behandelnden Arztes und gleichermaßen des Patienten mit kardiovaskulärem Risiko ist dagegen fast ein Alptraum, den eine missverständliche Empirie über die reale Biologie gestülpt hat. Da der Idealwert wirklichkeitsfremd ist, kann auch keine noch so engmaschige Kontrolle und perfekte Compliance ihn erreichen [20]. Die psychologische Fixierung auf ihn und die vielen vergeblichen Kontrollen sind auch die eigentliche Medikalisierung des Alltagslebens und nicht die oft dafür gehaltene Medikamenteneinnahme. Arzt und Patient mühen sich frustriert an einer Wirklichkeit ab, die falsch konstruiert ist. Das m. E. eher positive Ende des misslichen Zustandes ist die mangelnde Compliance, die man auch als Wirklichkeitssinn auffassen kann. Wie einfach und klar sind da doch das Denken und die Praxis des neuen Modells. Es verlangt allerdings die dargestellte Relativitätstheorie, in der man heroische Redeweisen von Idealwerten, Grenzwerten, 100%igen Wirkungen, Nullrisiko, krank oder gesund, Mittel der Wahl usw. ad acta legen muss.

Schlussfolgerungen

▼
Nichts wäre so praktisch, wie eine einfache und elegante Theorie, bei der einem das richtige Handeln in den Schoß fällt, die feste Schemata vermeidet und gleichzeitig der Komplexität der Biologie und lebendiger Menschen gerecht wird. Eine solche Theorie wäre auch – um es pointiert auszudrücken – die Grundlage klinischer Autonomie und Beweglichkeit, die das mühsame Grenzwert-Idealwert-Sklaventum hinter sich lässt. Der daraus erwachsende Relativismus ist einer auf eine „Pathologie orientierten Medizin“ aber zunächst wesensfremd, weshalb auch der psychologische Widerstand und die Abwehr verständlich wird, die das Konzept für keine klinische Medizin oder für Dritte-Welt-Public-Health-Vereinfachung hält, die wir nicht nötig haben. Das Gegenteil ist aber der Fall: Eher ist das heutige Vorgehen vieler Fachgesellschaften eine Art Voodoo-Medizin der ersten Welt: sie ist relativ vergeblich, aber auf keinen Fall umsonst. Die theoretisch fundierte und empirisch begründete Logik des Vorgehens, die Robustheit der Wirkungen, die alltagsrelevante Einfachheit, die überzeugende Vernunft graduell sich minimierender Effekte sind Evidenzen sowohl fachärztlicher als auch

allgemeinärztlicher Praxis. Es gibt kein besseres Vorgehen, sondern das zusätzlich zu bewirkende ist immer erst danach einsetzbar und kann sich der infinitesimalen Logik nicht entziehen. Dies relativiert nicht nur grundlegend die lebenspraktische Relevanz komplexer fachärztlicher Spezialstrategien, sondern steigert die Hürden für neue wirksamere Medikamentenentwicklungen der pharmazeutischen Industrie in fast unrealistische Größenordnungen. Unethisch wären alle Studien, die nicht primär die erprobte Trias von Risikosenkung mitführen. Die Erfolge der Behandlung selbst haben die Hürden für Besseres und Neues erhöht: der weiteren Senkung des Risikos entspricht die exponentielle Erhöhung des Aufwandes für seinen Nachweis. Die marketingorientierten Studien-Strategien der heutigen Realität drücken sich vor diesen Wahrheiten. Bei immer gewarteren „Head to Head“-Vergleichen in Bezug auf einen partiellen Risikofaktor und dessen radikalerer Senkung wird kein therapeutischer Fortschritt erreicht.

Die konservative Natur des neuen Vorgehens besteht darin etwas Neuartiges zu tun, das aber auf althergebrachten Grundsätzen und Empirien beruht. Eine gänzliche neue Sichtweise ist nicht in Sicht, weil das hergebrachte Risikofaktorenmodell noch gilt. Es könnte aber eines Tages historisch überholt sein, wenn nämlich akzeptiert werden muss, dass die kardiovaskuläre Sterblichkeit und damit ein extrem hohes kardiovaskuläres Risiko in höchstem Alter ein Segen ist, den eine Humanmedizin annehmen kann und nicht behandeln muss. Wenn heute Indikationen, Pathologien und medikamentöse Intervention nicht auf das wirklich erhöhte absolute Risiko zielen, sondern kategorisch der normalen Biologie eine medizinische Therapie zuweisen, bleibt der Verdacht, dass hier eine andere als eine wissenschaftliche Motivation besteht [13]. Die Wissenschaft selbst und ihre Arbeitsteilung in einzelne Physiologien bringt leicht eine solche Fehlentwicklung hervor.

Die Medizin ist aber eine praktisch-nützliche Veranstaltung, weil ihr Objekt nicht wissenschaftliche Konstrukte sondern eine materielle Pathologie wie der Herzinfarkt oder der Schlaganfall sind. Ansonsten handelt es sich um eine Art neue Religion des Risikos als Mythologie mit den dazugehörigen Priestern, Jüngern und Gläubigen, die die Sterblichkeit des Menschen als Krankheit konstruiert. In ihren Kampagnen sagt die pharmazeutische Industrie, dass die Medizin den Tod nicht hinnehmen darf; genau das Gegenteil ist der Fall: Sie muss eine Religion der Unsterblichkeit zurückweisen, um begrenzte und damit humane Ziele zu verfolgen. Es bedarf aber auch eines gesellschaftlichen Konsenses, welches Risiko in Abhängigkeit vom Lebensalter und in der Abweichung vom durchschnittlichen Risiko als akzeptabel angesehen wird. Wer, wenn nicht die Allgemeinmedizin, sollte professioneller Interessenvertreter und Promotor der neuen, vereinfachten evidenzbasierten Realität sein.

Addendum: Die Polypille als radikalste Vereinfachung?

▼
Das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko steigt mit dem Alter auf „Intensivstation“-analoge Werte an, wenn man nur alt genug wird, oder anders ausgedrückt: Es ist immer nur eine Frage Zeit, wann ein kardiovaskuläres Gesamtrisiko von nahezu 50% erreicht wird. Die üblichen Risikofaktoren modifizieren diese fatale Entwicklung nur zeitlich, wie das ebenso auch für die Behandlung der Risikofaktoren gilt. Wegen dieser überragenden Stärke des Alters an sich, ist in der Logik eines Screenings auf das kardiovaskuläre Risiko fast nur das Alter relevant (● Abb. 4).

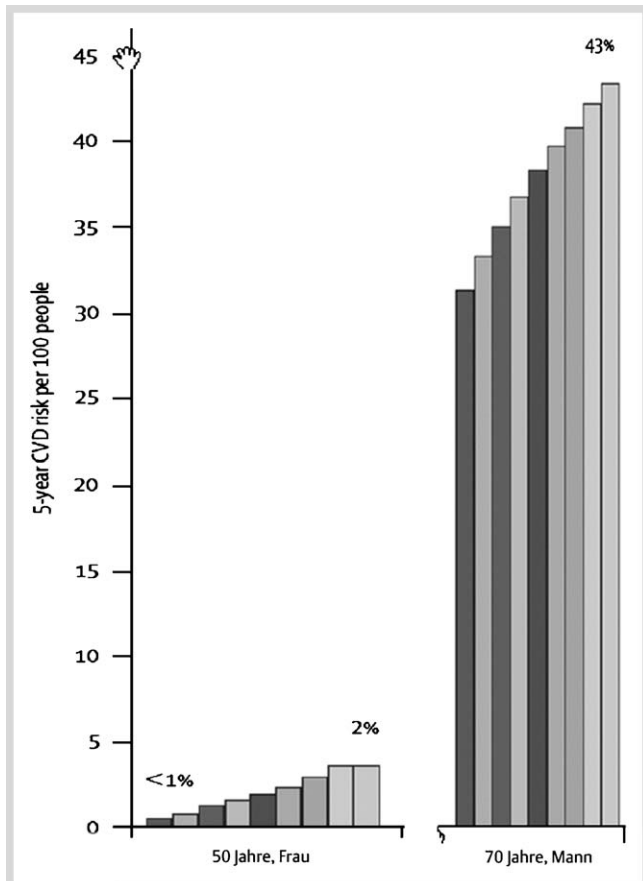


Abb. 4 Alter und Biologie als grundlegender Risikofaktor, auf dessen Basis z. B. durch unterschiedliche Cholesterinwerte (linker Balken 200 mg %, rechter Balken 350 mg %) das Risiko modifiziert wird.

Dies führt logisch und fast automatisch zu der Schlussfolgerung, dass man nur das Alter und eher vernachlässigbar die Werte der Risikofaktoren kennen muss, um die Höhe des kardiovaskulären Risikos zu bestimmen. Ab welchem Alter (= Risiko) man medikamentös eingreift, ist dann festzulegen (z. B. 20% 10-Jahres-Risiko), um anschließend festzulegen, ob mit einem, zwei oder drei Wirkprinzipien gesenkt wird. Dies kann gemeinsam mit dem Patienten oder als professionell-gesellschaftlicher Konsens passieren. Wald&Law [21] haben (mit zusätzlichen kleineren Modifikationen) daher eine Polypille vorgeschlagen, die in ihrem Vorschlag ab 55 Jahren jeder verschreibungsfrei einnehmen kann. Heute existieren schon mehrere Mixturen der Polypille, wovon eine in Zulassungsstudien erprobt wird [22, 23]. Die jährlichen Medikationskosten könnten dabei 15 Euro/Jahr betragen, verglichen mit jährlichen Behandlungskosten von mehr als 2–3 Tausend Euro, wie sie heute bei hohem kardiovaskulärem Risiko üblich sind [24]. Ob man so weit gehen will, kann diskutiert werden. Für die praktische Individualmedizin ist das hinter der „Polypille“ stehende allgemeine Prinzip der geschilderten multifaktoriellen Risiko- und Wirkungslogik aber heute schon mit vorhandenen Generika – wenn auch aufwendiger – umsetzbar.

Interessenskonflikte: keine angegeben.

Literatur

- 1 Scholte OP, Reimer W, Simoons ML, Boersma E, Gitt AK. Euro Heart Survey. European Heart Association 2006
- 2 The cardiovascular market is the largest therapeutic segment in the world pharmaceutical market. In 2004, sales of cardiovascular drugs

exceeded \$63.1 billion in the seven major markets that this report covers (United States, France, Germany, Italy, Spain, the United Kingdom, and Japan). IMS reports that, by 2003, agents for the reduction of cholesterol and triglyceride (TG) levels had become the largest selling class of drugs in the world, owing essentially to the sales of six statins. In: <http://www.researchandmarkets.com/reports/c36149>

- 3 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
- 4 Petersen S, Peto V, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics*. Oxford: Department of Public Health, University of Oxford 2005
- 5 Kattainen A, Salomaa V, Harkanen T, Jula A, Kaaja R, Kesaniemi YA, Kahonen M, Moilanen L, Nieminen MS, Aromaa A, Reunanen A. Prevalence of large Q-waves indicating previous myocardial infarction decreased in all male age groups and in women aged 65–74. Coronary heart disease: from a disease of middle-aged men in the late 1970s to a disease of elderly women in the 2000s. *European Heart Journal* 2006; 27: 296–301
- 6 Monde LE. . Ausgabe vom 18.10.2005. La France, championne d'Europe en prescription de médicaments
- 7 Illich I. *Die Nemesis der Medizin. Von den Grenzen des Gesundheitswesens*. Hamburg: Rowolth 1981
- 8 Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. It is timely for terms such as hypertension and hypercholesterolemia to be removed from our clinical vocabulary. *Lancet* 2005; 365: 434–441
- 9 Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22
- 10 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278
- 11 Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–1431
- 12 Borgers D. Die Bestimmung des Cholesterinspiegels als Screeningmethode: ein Kategorienfehler. *ZfaeQ* 2003; 97: 19–26
- 13 Borgers D, Berger M, (Hrsg). *Cholesterin: Risiko für Prävention und Gesundheitspolitik*. Berlin: Blackwell 1995
- 14 Hense HW. Observations, predictions and decisions—assessing cardiovascular risk assessment. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 235–239
- 15 Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610
- 16 Borgers D. Kardiovaskuläre Primär-Prävention: Wie „behandelt“ man ein multifaktorielles Risiko? *Z Allg Med* 2004; 80: 463–469
- 17 Borgers D. Universelle primärmedizinische Medikation des kardiovaskulären Risikos: ein WHO-Vorschlag. *Z Allg Med* 2003; 79: 244–247
- 18 Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group Combination Pharmacotherapy for Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 593–599
- 19 Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1059–1063
- 20 Böhler S, Scharnagl H, Freisinger F, et al. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. *Atherosclerosis* 2007; 190: 397–407
- 21 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419–1423
- 22 Time Magazine, 10.5.2007. Artikel von Daniel Williams
- 23 WHO. Preventing chronic diseases: a vital investment. *Genf* 2005
- 24 Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006; 14: 1651–1656

Zur Person



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