

# IGeL kritisch betrachtet: „Manager Check“ – Teil 2: Lipide, C-reaktives Protein und Homozystein

## *Individual Non-Covered Health Service: " Manager Check" – Part 2: Lipids, C-Reactive Protein and Homocystine*

Reinhard Strametz<sup>1</sup>, Tobias B. Weberschock<sup>1</sup>, Antje Erler<sup>1</sup>, Isabelle Otterbach<sup>1</sup>, Martin Beyer<sup>1</sup>

Als IGeL – Individuelle Gesundheitsleistungen – werden inzwischen vielfältige diagnostische und therapeutische oder präventive Leistungen angeboten, die von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen werden und daher von der Patientin/dem Patienten selbst zu finanzieren sind. Viele dieser Angebote scheinen auf den ersten Blick einen Nutzen zu versprechen, auch wenn es sich bei einer diagnostischen Leistung nur um einen Erkenntnisgewinn über ein mögliches Gesundheitsrisiko ohne therapeutische Konsequenzen handelt. In der allgemeinmedizinischen Praxis spielen IGeL eine zunehmende Rolle, entweder weil überlegt wird, eine solche Leistung in der eigenen Praxis anzubieten, oder – häufiger – weil Patienten wegen der von einem Fachspezialisten angebotenen Leistung den Hausarzt um Rat fragen. In evidenzbasierten Kurzbewertungen analysieren wir typische derartige Leistungen. Es handelt sich dabei nicht um

systematische Reviews zu einer klinischen Fragestellung (die meisten dieser Leistungen sind, wenn sie klinisch indiziert sind, nämlich sehr wohl Kassenleistungen), sondern um Bewertung von Angeboten, die sich an gesundheitsbewusste Patienten richten. Dabei steht die Frage im Mittelpunkt, ob ein Nutzen für diese auch tatsächlich zu erwarten ist. Wir beurteilen ausdrücklich nicht die Frage, ob solche Leistungen ethisch oder gesundheitsökonomisch vertretbar sind. Die Bewertungen sind ursprünglich im Auftrag und mit Finanzierung durch den AOK-Bundesverband entstanden, der jedoch keinen Einfluss auf den Inhalt der Recherche und die Bewertung genommen hat. Für die Veröffentlichung in der ZFA sind die Beiträge überarbeitet und gekürzt worden. Die Volltexte sind unter <http://www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de/IGeL.html> erhältlich.

**Hintergrund und Problemstellung:** Im Rahmen eines sogenannten „Manager Checks“ wird gesunden, beschwerdefreien Erwachsenen als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) eine Blutuntersuchung von ausgewählten Lipiden, Proteinen und Aminosäuren (Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Lipoprotein (a), Apolipoprotein A-I, C-reaktives Protein (CRP), Homozystein) angeboten mit dem Ziel, eine kardiovaskuläre Erkrankung frühzeitig zu entdecken oder im Sinne einer Primärprävention zu vermeiden.

**Methode:** Eine ausführliche Literaturrecherche wurde in Bezug auf folgende Fragestellungen durchgeführt: Welche der genannten Laborparameter sind unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen? Ist eine Untersuchung ausgewählter Lipide, Proteine und Aminosäuren zur Erkennung eines erhöhten Risikos und/oder zur Früherkennung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen geeignet? Kann durch konsekutive primär- bzw. sekundärpräventive Maßnahmen eine Reduktion von Morbidität oder Mortalität erzielt werden?

**Ergebnisse:** Sowohl Gesamtcholesterin als auch HDL stellen unabhängige und relativ zuverlässige Prädiktoren für das Risiko der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Sie sind daher elementarer Bestandteil der vorhandenen Scores

**Background and Problem:** Healthy adults without any complaints are often offered blood tests as a non-covered individual health service. These tests include selected lipid, protein and amino acid levels (cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, lipoprotein (a), apolipoprotein A-I, C-reactive protein, (CRP), homocystine) with the aim of recognising cardiovascular disease early, or for primary prevention purposes.

**Method:** A thorough literature search was carried out with regard to the following questions: Which of the aforementioned laboratory parameters represent independent risk factors for cardiovascular diseases? Is a test of selected lipid, protein and amino acid levels appropriate for the early recognition of, or to detect the heightened risk of cardiovascular disease? Can a reduction in morbidity or mortality be achieved through primary and secondary preventive measures?

**Results:** Both total cholesterol and HDL are reliable predictors of risk of cardiovascular diseases and are included in available cardiovascular risk scores. Morbidity and mortality can be favourably influenced by preventive measures. The other parameters do not represent independent risk factors and there is no reason to test for them due to a lack of treatment options.

<sup>1</sup> Institut für Allgemeinmedizin, Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

zur Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Durch präventive Maßnahmen können Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst werden. Die übrigen untersuchten Parameter stellen keine unabhängigen Risikofaktoren dar und/oder entbehren einer klinischen Rationale aufgrund fehlender Therapieoptionen.

**Schlussfolgerung:** Die Bestimmung von Cholesterin, HDL sowie die rechnerische Ermittlung von LDL ist auch bei asymptomatischen Patienten ab einem gewissen Alter sinnvoll, da die Ergebnisse die Grundlage einer Risikokalkulation für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen und ein erhöhtes Risiko durch präventive Maßnahmen gesenkt werden kann. Daher ist ihre Messung Bestandteil der von den gesetzlichen Krankenkassen empfohlenen Gesundheitsuntersuchung, deren Kosten übernommen werden. Eine Untersuchung der übrigen genannten Parameter sollte symptomatischen Patienten bei konkretem Verdacht auf das Vorliegen einer Erkrankung vorbehalten bleiben.

**Schlüsselwörter:** Lipide, Hypercholesterinämie, C-reaktives Protein, Homozystein, Nutzenbewertung, Individuelle Gesundheitsleistung

## Einleitung

Die Lebenszeitprävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) beträgt für Männer 30 %, für Frauen 15 % [3]. Bei elektronenstrahltomographischen Untersuchungen von Janowitz et al. wurde bereits bei 30-jährigen Männern eine Prävalenz der Arteriosklerose von 30 % und bei gleichaltrigen Frauen von 20 % festgestellt [2]. Insgesamt sind 48 % aller Todesfälle pro Jahr auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. Die Prävalenz der KHK bei asymptomatischen Patienten wird in internationalen Studien mit etwa 0,06 % bis 1,6 % angegeben [4].

Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK, die im Sinne einer Primärprävention behandelt werden können und sollten, sind das Rauchen, geringe körperliche Aktivität, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie und eine genetische Prädisposition. Fettstoffwechselstörungen stellen ebenfalls einen bekannten Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Sie kommen bei einem kleinen Prozentsatz der Bevölkerung als manifeste Erkrankung vor (z. B. familiäre Hyperlipidämie bei etwa 0,2 % der Bevölkerung); als latenter, zivilisationsbedingter Risikofaktor betreffen sie jedoch einen erheblichen Bevölkerungsanteil [3]. Im Folgenden beziehen wir uns nur auf das letztere Problem. Auch erhöhte Werte von C-reaktivem Protein (CRP) oder der Aminosäure Homozystein werden in diesem Zusammenhang als unabhängige Risikofaktoren diskutiert [1]. Während Fett-

stoffwechselstörungen als Risikofaktor für die Entwicklung einer Arteriosklerose und ihrer Folgeerkrankungen gut belegt sind, ist die Bedeutung erhöhter Werte der übrigen Parameter jedoch noch zu klären.

Eine Screening-Maßnahme hat dann einen Sinn, wenn dadurch eine bisher unerkannte Erkrankung aufgedeckt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann. Eine Maßnahme zur Risikerkennung erscheint sinnvoll, wenn dadurch ein erhöhtes Risiko erkannt und der Patient dementsprechend beraten werden kann. Wichtig bei der Entscheidung für die Durchführung entsprechender Laboruntersuchungen ist die Kenntnis, welche Parameter lediglich Indikatoren sind und welche Kausalfaktoren darstellen, die sich therapeutisch beeinflussen lassen. Ziel eines Screenings für die genannten Risikofaktoren ist die Beratung gefährdeter Patienten bezüglich primärpräventiver Maßnahmen, wie einer Änderung des Lebensstils oder einer pharmakologischen Intervention. Die laborchemische Untersuchung ausgewählter Lipide, Proteine und Aminosäuren ist bei Verdacht auf das Vorliegen einer konkreten Störung eine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen. Ebenso werden die Kosten für die Bestimmung des Gesamtcholesterins bei asymptomatischen Männern ab 35 Jahren sowie bei asymptomatischen Frauen ab 45 Jahren im Rahmen der zweijährigen Gesundheitsuntersuchung von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen [5].

**Conclusion:** We found good evidence for measuring cholesterol and HDL levels and to calculate LDL in asymptomatic patients over a certain age. The results can be used to determine the risk of cardiovascular events and a heightened risk can be reduced through preventive measures. Therefore, testing for these is one of the recommendations made and covered by statutory health insurance companies. Testing for the other parameters should be reserved for symptomatic patients.

**Keywords:** lipids, hypercholesterolemia, C-reactive protein, homocysteine, critical appraisal, medical services on individual demand (IGeL)

Darüber hinaus werden Laboruntersuchungen von verschiedenen Lipidwerten, C-reaktivem Protein und Homozystein auch gesunden, asymptomatischen Patienten als Screeninguntersuchung bzw. als Maßnahme zur Risikerkennung im Rahmen eines sogenannten „Manager Checks“ als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten. Bei den im Internet einsehbaren Angeboten werden in der Mehrzahl der Fälle die in Tabelle 1 aufgeführten Laborparameter bestimmt (Literatur bei den Autoren):

Gesamtcholesterin HDL LDL Triglyzeride Lipoprotein (a) Apolipoprotein A-I
C-reaktives Protein (CRP)
Homozystein

**Tabelle 1** Im Rahmen von IGeL angebotene Laboruntersuchungen.

## Gesamtcholesterin, HDL, LDL

Cholesterin ist als ein aus drei Fettsäuren bestehendes Molekül ein wichtiger Baustein der Zellmembran und Ausgangsstoff für die Bildung vieler Hormone (z. B. Sexualhormone). Der Cholesterintransport wird über Lipoproteine realisiert. Nach ihrer Dichte werden unter anderem LDL („low density lipoproteins“) und HDL („high density lipopro-

teins“) unterschieden. LDL transportiert Fette und Cholesterin über das Blut in jede einzelne Zelle, HDL Fette und Cholesterin zum weiteren Abbau zur Leber. Während HDL protektive Eigenschaften gegen Arteriosklerose besitzen soll, stellt ein erhöhter LDL-Spiegel einen Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen dar [6]. HDL, LDL und Cholesterin werden aus peripher-venösem Serum-Blut bestimmt, wobei das LDL meist mittels der Friedemann-Formel berechnet wird [7].

Erhöhte Cholesterinwerte können genetisch bedingt sein, sind jedoch meist eine Folgeerscheinung verschiedener Erkrankungen (Hypothyreose, Diabetes mellitus) oder Lebensgewohnheiten (fettreiche Ernährung, Adipositas). Eine Verminderung des HDL korreliert bei beschwerdefreien Patienten eng mit Bewegungsarmut, Übergewicht und Nikotinkonsum. Diabetes mellitus, Nierenversagen und ein nephrotisches Syndrom vermindern ebenfalls das HDL [7].

### Triglyzeride

Triglyzeride werden mit der Nahrung aufgenommen oder im Körper synthetisiert. Sie bestehen aus einem Glycerin-Grundgerüst, an welches drei Fettsäuren gebunden sind. Die Fettsäuren werden in gesättigte und ein- bis mehrfach ungesättigte Fettsäuren unterteilt. Die Untersuchung der Triglyzeride wird routinemäßig in der Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen wie z. B. der (familiären) Hyperlipidämie eingesetzt [6].

### Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) ist ein dem LDL verwandtes Lipoprotein. Lipoprotein (a) wird als eigenständiger Risikofaktor für Arteriosklerose diskutiert, weil es zusätzlich die Thrombolyse beeinflusst. Die vom Organismus produzierte Menge ist genetisch determiniert und altersunabhängig [6–9]. Der Lipoprotein-(a)-Spiegel ist durch diätetische oder pharmakologische Maßnahmen kaum beeinflussbar, er kann lediglich im Gefolge einer Verminderung des LDL gesenkt werden.

### Apolipoprotein A-I

Bestimmte Fette werden im Blut mit Hilfe von Apolipoproteinen, einer Hülle von blutlöslichen Fetten und Eiweiß-

stoffen, transportiert. Apolipoproteine werden im Darm und in der Leber gebildet. Apolipoprotein A-I findet sich in HDL. Niedrige Apolipoprotein A-I-Spiegel kommen gehäuft bei Übergewicht, Rauchen und Diabetes mellitus Typ II vor und werden als Risikoprädiktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen diskutiert. Unklar ist derzeit, ob Apolipoprotein A-I selbst eine pathophysiologische Bedeutung hat, oder ob es ein bloßer Marker ist [10].

### C-reaktives Protein

Die Untersuchung des C-reaktiven Proteins, eines unspezifischen Entzündungsmarkers, wird zur Diagnose bzw. Verlaufskontrolle bei Entzündungen, wiederkehrenden Infekten oder bei einer Antibiotikatherapie eingesetzt. Außerdem kann das CRP im Rahmen von akuten, schwerwiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Venenthrombose erhöht sein [11]. Es existieren Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen (leicht) erhöhten CRP-Spiegeln und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Da der genaue Zusammenhang jedoch nicht bekannt ist, bleibt die Bedeutung des CRP als Risikomarker bzw. Risikofaktor der Arteriosklerose unklar [47, 48].

### Homozystein

Homozystein wird im Körper aus Methionin gebildet, einer Aminosäure die vor allem in Fleisch, Wurst und Milchprodukten enthalten ist. Aus Homozystein werden wiederum andere Aminosäuren hergestellt, die für den Eiweißaufbau wichtig sind. Homozystein wird als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung arteriosklerotischer oder thromboembolischer Erkrankungen, wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, Apoplex und KHK, diskutiert [1, 12, 13]. Die Verbindung wirkt in höheren Konzentrationen nekrotisch auf die Gefäßwände. Der Homozysteinspiegel lässt sich durch Vitamine der B-Gruppe und Folsäure beeinflussen. Ob eine solche Intervention das Herzinfarkt- oder Schlaganfallrisiko senkt, ist aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse nicht abschließend geklärt [49].

Weiterhin steht momentan zur Diskussion, ob Homozystein ein Risikofaktor für Demenz und Alzheimer ist [14].

Im ersten Teil des „Manager Checks“ wurde bereits der Nutzen einer Analyse des Blutbildes und ausgesuchter Immunparameter bei asymptomatischen, gesunden Personen diskutiert. Im vorliegenden zweiten Teil wird folgenden Fragen nachgegangen:

1. Welche der genannten Laborparameter sind unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen?
2. Ist eine Untersuchung ausgewählter Lipide, Proteine und Aminosäuren zur Erkennung eines erhöhten Risikos und/oder zur Früherkennung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen geeignet?
3. Kann durch konsekutive primär- bzw. sekundärpräventive Maßnahmen eine Reduktion von Morbidität oder Mortalität erzielt werden?

### Methode

Basierend auf einer ersten umfassenden Recherche im September 2005 wurde im Januar 2009 eine intensive Ergänzungsforschung in PubMed, der Cochrane Library und DAHTA@DIMDI durchgeführt, um später publizierte relevante Artikel zu identifizieren. Für PubMed wurde ein validierter Datenbanksuchterm zur Identifikation relevanter diagnostischer Kohortenstudien in Kombination mit den Medical Subject Headings (MESH) „hyperlipidemias“, „homocystine“, „C-reactive protein“, „atherosclerosis“, und „coronary disease“ eingesetzt [15]. Des Weiteren wurde bei bereits identifizierten Studien die Funktion „related articles“ genutzt. Für die Cochrane Library wurden die Subject Headings „hyperlipidemias“, „homocystine“, „C-reactive protein“, „atherosclerosis“, und „coronary disease“ für die Suche nach randomisiert-kontrollierten Studien und systematischen Übersichtsarbeiten zum Screening mittels der genannten Laboruntersuchungen verwendet. In der Datenbank DAHTA@DIMDI wurden die gleichen Subject Headings wie bei der Suche in der Cochrane Library verwendet. Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Sprache der Publikation vorgenommen. Eingeschlossen wurden methodisch hochwertige, prospektive diagnostische Kohortenstudien und randomisiert-kontrollierte Studien mit Screening-Intervention sowie systematische Übersichts-

Empfehlung U.S. Preventive Services Task Force	Empfehlungen ATP III
<ul style="list-style-type: none"> <li>• The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) strongly recommends screening men aged 35 and older for lipid disorders.</li> <li>• The USPSTF recommends screening men aged 20 to 35 for lipid disorders if they are at increased risk for coronary heart disease.</li> <li>• The USPSTF strongly recommends screening women aged 45 and older for lipid disorders if they are at increased risk for coronary heart disease.</li> <li>• The USPSTF recommends screening women aged 20 to 45 for lipid disorders if they are at increased risk for coronary heart disease.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A fasting lipoprotein profile including major blood lipid fractions, i. e., total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglyceride, should be obtained at least once every 5 years in adults age 20 and over.</li> <li>• More frequent measurements are required for persons with multiple risk factors or, in those with 0–1 risk factor, if the LDL level is only slightly below the goal level.</li> <li>• In otherwise low-risk persons (0–1 risk factor), further testing is not required if the HDL-cholesterol level is <math>\geq 40</math> mg/dL and total cholesterol is <math>&lt; 200</math> mg/dL.</li> </ul>

**Tabelle 2** Empfehlungen der ATP III und der U.S. Preventive Services Task Force zur Bestimmung von HDL, LDL und Gesamtcholesterin im Rahmen eines Screening-Programms [18, 46].

arbeiten solcher Studien, bei denen die Laboruntersuchung zur Früherkennung einer Arteriosklerose oder KHK bei asymptomatischen, sonst gesunden Menschen die Intervention darstellte. Des Weiteren wurden die U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses zum Screening auf Fettstoffwechselstörungen bei asymptomatischen Erwachsenen [46] und die diesbezügliche S3-Leitlinie der kanadischen Adult Treatment Panel Konsensusgruppe (ATP III) [18] berücksichtigt.

## Ergebnisse

### Gesamtcholesterin, HDL, LDL

In eine Metaanalyse von Garber et al. wurden insgesamt 177.710 Probanden aus 44 Studien eingeschlossen. Die Studie identifizierte ein pathologisch erniedrigtes HDL sowie pathologisch erhöhte LDL- und Gesamtcholesterin-Konzentrationen als Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [16]. Fodor et al. evaluierten ein Nüchternlipidprofil (Gesamtcholesterin, HDL, LDL) als Routine-Screening bei Männern über 40 Jahre und Frauen über 50 Jahre. Sie kamen zu dem Schluss, dass LDL ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei beiden Geschlechtern und ein erhöhtes Gesamtcholesterin ein unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist [17]. Die Korrelation von niedrigem HDL-Spiegel und einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde von Abbott et al. (1988), Gordon et al. (1989) und Wilson et al. (1998) bestätigt [19–21].

Nach Garber et al. ist eine therapeutische Intervention in Abhängigkeit von Testergebnis und Ausgangsrisiko bei Patienten mit symptomatischen Herzkrankungen und bei asymptomatischen Männern im mittleren Alter von überwiegend Nutzen. In allen anderen untersuchten Gruppen zeigte sich kein oder nur ein geringer Nutzen einer Lipidreduktion [16]. In dem von Fodor et al. untersuchten Screening-Programm resultierte eine Senkung von LDL in einer direkten und signifikanten Risikoreduktion für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [17].

Aufgrund der vorliegenden Evidenzlage kann die Durchführung eines Screenings auf Fettstoffwechselstörungen durch eine Messung von HDL, LDL und Gesamtcholesterin in bestimmten Patientengruppen empfohlen werden. Die aus den bisher genannten und anderen Studien formulierten evidenzbasierten Empfehlungen der ATP III und der U.S. Preventive Services Task Force zur Bestimmung von HDL, LDL und Gesamtcholesterin im Rahmen eines Screening-Programms sind in Tabelle 2 dargestellt.

### Triglyzeride

Der Triglyzeridspiegel im Blut wird im Vergleich zum Cholesterin durch mehrere weitere Faktoren („atypische Risikofaktoren der Arteriosklerose“) beeinflusst. Deshalb wurde auch dieser Wert auf seine Bedeutung im Rahmen eines routinemäßigen Screenings untersucht.

In der Metaanalyse von Garber et al. deuteten erhöhte Triglyzeride auf ein signifikant erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen hin. Nach Ad-

justierung bezüglich HDL- und LDL-Werten zeigte sich jedoch kein diesbezüglicher Zusammenhang mehr [16]. Avins et al. untersuchten bei 15.683 Probanden die Rolle des Triglyzeridspiegels als potenzieller Prädiktor für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie seine Korrelation mit dem jeweiligen Cholesterinspiegel. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyzeridwerten und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der nach Adjustierung für andere Prädiktoren jedoch stark abgeschwächt war. Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterin bzw. dessen Subfraktionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde nicht wesentlich vom Triglyzeridspiegel beeinflusst [23].

Die genannten Studienergebnisse zeigen, dass der Triglyzeridwert keinen unabhängigen Risikomarker für die Entwicklung einer KHK darstellt. Eine spezifische therapeutische Intervention, die über die Senkung des Gesamtcholesterins und die Erhöhung des HDL hinausgeht, steht nicht zur Verfügung [18]. Aufgrund der vorliegenden Evidenzlage kann daher derzeit keine Empfehlung zur Durchführung routinemäßiger Analysen der Triglyzeride bei asymptomatischen Patienten gegeben werden.

### Lipoprotein (a)

In verschiedenen Studien und Metaanalysen wurde Lipoprotein (a) mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [9, 24–31]. Die Studienevidenz lässt bisher jedoch noch keine Aussage darüber zu, ob dieser Parameter ein eigenständiger Risikofaktor ist. Zudem ist die Beeinflussung des Lipoprotein-(a)-



Wertes derzeit nur über die Senkung des LDL-Spiegels insgesamt möglich, sodass eine gesonderte laborchemische Bestimmung zu Screeningzwecken nicht sinnvoll ist.

Aufgrund der vorliegenden Evidenzlage kann derzeit keine Empfehlung zur Durchführung routinemäßiger Analysen des Lipoproteins (a) bei asymptomatischen Patienten unter 65 Jahren gegeben werden.

### Apolipoprotein A-I

Sniderman et al. untersuchten die Rolle von Apolipoprotein A-I bei der Entstehung von Arteriosklerose der Herzkranzgefäße. Patienten mit Gefäßveränderungen wiesen dabei im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erniedrigte Werte auf. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass hohe Spiegel von Apolipoprotein A-I gefäßprotektiv seien [32].

Walldius et al. analysierten die Bedeutung von Apolipoprotein A-I für das Auftreten eines Myokardinfarkts bei insgesamt 175.553 Probanden. Das relative Risiko eines Herzinfarkts lag bei einem hohen Apolipoprotein A-I-Spiegel bei 0,67 (KI 0,62–0,71) im Verhältnis zu Patienten mit normalen oder erniedrigten Werten. Die Autoren schlossen daraus, dass ein hoher Apolipoprotein A-I-Spiegel einen protektiven Effekt haben könnte [33].

Eine therapeutische Interventionsmöglichkeit bei erniedrigtem Apolipoprotein A-I existiert derzeit nicht. Daher kann derzeit keine Empfehlung zur Messung des Apolipoproteins A-I bei asymptomatischen Patienten unter 65 Jahren gegeben werden.

### C-reaktives Protein (CRP)

Mehrere Studien zeigen, dass CRP ein Prädiktor für zukünftige Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist [34–36]. Ridker et al. untersuchten die Rolle des CRP bei Herzinfarkten an 1.086 männlichen Probanden während einer Studiendauer von acht Jahren und kamen zu dem Schluss, dass CRP ein aussagekräftiger Prädiktor für das Auftreten eines Myokardinfarkts darstellt. Gleichzeitig gingen sie der Frage nach, inwieweit Cholesterin (HDL- und Gesamtcholesterin) als Prädiktor vom gemessenen CRP-Spiegel unabhängig ist. Nach Adjustierung des relativen

Risikos für CRP stieg das relative Risiko bei einem erhöhten HDL- und Gesamtcholesterin auf 2,3, was darauf hinweist, dass Cholesterin (HDL-, Gesamtcholesterin) und CRP unabhängige Risikofaktoren darstellen [37]. In einer anderen Studie untersuchten Ridker et al. bei 28.263 gesunden Frauen die Rolle des CRP als Prädiktor für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und stellten fest, dass eine Bestimmung des CRP neben einem Screening der Lipidwerte eine zusätzliche Methode ist, um ein erhöhtes Risiko zu erkennen [36]. In einer Metaanalyse von Danesh et al. wurde die Aussagekraft des CRP als Prädiktor für eine Arteriosklerose bei einer Gesamtzahl von 247.979 Probanden aus insgesamt 22 Studien untersucht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass CRP lediglich ein moderater Prädiktor für das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung mit marginalem Aussagewert gegenüber etablierten Risikofaktoren ist [38].

In Anlehnung an die Empfehlung der American Heart Association von 2003 [39] halten wir weitere klinische Untersuchungen von CRP als Prädiktor für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen für sinnvoll. Aufgrund des Fehlens methodisch hochwertiger Studien sowie der fehlenden Evidenz bezüglich einer effektiven therapeutischen Intervention und eines prognostischen Nutzens kann derzeit eine Bestimmung von CRP bei asymptomatischen, gesunden Personen nicht empfohlen werden. Da das CRP zudem hochsensibel auf evtl. vorliegende Entzündungszustände reagiert, dürfte es für ein individuelles Screening nicht infrage kommen.

### Homozystein

Foody et al. untersuchten geschlechtsspezifisch bei insgesamt 1.153 Probanden den Stellenwert von Homozystein sowie der Kombination von Homozystein und Lipoprotein (a) als Prädiktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Autoren interpretierten Homozystein als sogenannten Borderline-Risikofaktor und kamen zu dem Schluss, dass bei Frauen die Kombination beider Faktoren eine höhere Aussagekraft hat [26]. Eikelboom et al. untersuchten ebenfalls die epidemiologische Evidenz von Homozystein als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei insgesamt 16.328 Probanden aus verschiedenen

Studien. Die Autoren stellten fest, dass ein erheblicher Teil der epidemiologischen Evidenz dafür spricht, dass ein Zusammenhang zwischen einem moderaten Anstieg von Homozystein und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen besteht. Homozystein sei von anderen Risikofaktoren unabhängig. Sie verwiesen jedoch darauf, dass nicht alle Studienergebnisse konsistent waren [40]. Albert et al. untersuchten bei insgesamt 289 symptomatischen und asymptomatischen Patienten unter anderem die Homozysteinspiegel als Prädiktor für den plötzlichen Herztod [1]. Es fand sich kein Unterschied der Homozysteinwerte zwischen Fall- und Kontrollgruppe, und nach Adjustierung für den Effekt anderer Risikofaktoren, wie CRP, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin konnte kein Zusammenhang zwischen Homozysteinspiegel und dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes nachgewiesen werden. Die epidemiologischen Untersuchungen von Eikelboom et al. aus dem Jahr 1999 werden durch einen HTA-Report von Lüthmann et al. aus dem Jahr 2005 ergänzt. Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage bzw. nur schwachen Evidenz hinsichtlich der Bedeutung von Homozystein als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie des ausstehenden Nachweises einer Überlebenszeitverlängerung durch Senkung des Homozysteinspiegels sprechen sich die Autoren gegen eine im Rahmen eines Screenings durchgeführte Bestimmung dieses Parameters aus [41].

Anhand der vorliegenden Evidenz kann derzeit keine Empfehlung zur Durchführung routinemäßiger Analysen des Homozysteinspiegels bei asymptomatischen Patienten gegeben werden.

## Diskussion

Ausgehend von den drei eingangs gestellten Fragen, lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Sowohl Gesamtcholesterin als auch HDL stellen unabhängige und relativ zuverlässige Prädiktoren für das Risiko der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Sie sind daher elementarer Bestandteil der vorhandenen Scores zur Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos.

**Dr. med. Reinhard Strametz ...**

... seit 2002 Mitglied der Arbeitsgruppe EBM Frankfurt am Institut für Allgemeinmedizin am Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M., seit 2005 Assistenzarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M., Zusatzbezeichnungen „Ärztliches Qualitätsmanagement“ und „Notfallmedizin“, stellvertretender

Sprecher des Fachbereichs „EbM im Studium“ des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e.V.

2. Die übrigen untersuchten Parameter stellen keine unabhängigen Risikofaktoren dar und/oder entbehren einer klinischen Rationale aufgrund fehlender Therapieoptionen.
3. Durch präventive Maßnahmen können Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst werden.

Die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen muss unter dem Gesichtspunkt des Gesamtrisikos, also des Zusammenspiels unterschiedlicher, teils lebensstilbezogener, teils klinisch fassbarer Risikofaktoren gesehen werden. Unsere Darstellung zeigt, dass die Erhebung weiterer Laborwerte neben Gesamtcholesterin, HDL und LDL keinen wesentlichen Aufschluss über zusätzliche beeinflussbare Risikofaktoren der Arteriosklerose und ihrer Folgen bei gesunden, asymptomatischen Patienten gibt. Die Ergebnisse der zur Messung empfohlenen Laborparameter (wie z. B. der Lipidwerte) gehen immer in die Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ein. Der Patient muss auf dieses Risiko hin beraten werden, da neben einer Pharmakotherapie Lebensstiländerungen Grundpfeiler einer Risikoreduktion sind, die der Patient selbst aktiv angehen muss. Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko kann mittels verschiedener Risikoscores eingeschätzt werden, die auf Grundlage US-amerikanischer (Framingham), europäi-

scher (SCORE) oder deutscher (PROCAM) Studien entwickelt wurden [42–44] und teilweise als Rechenprogramm im Internet unter [http://www.chd-taskforce.com/index\\_d.htm](http://www.chd-taskforce.com/index_d.htm) verfügbar sind.

Für die amerikanischen Daten liegt eine Untersuchung vor, dass der Framingham-Score bezogen auf deutsche Populationen das Risiko eines Myokardinfarkts um mehr als 50 % überschätzt [45]. Allerdings fehlen aktuell noch bestätigende Ergebnisse aus anderen Studien. Für die hausärztliche Versorgung in Deutschland wurde das Instrument ARRIBA entwickelt (<http://www.arringhausarzt.de>), das auf dem Framingham-Algorithmus aufbaut und Materialien für die hausärztliche Beratung bereitstellt.

### Fazit

Aufgrund fehlender bzw. widersprüchlicher Evidenz und mangelnder therapeutischer Beeinflussbarkeit, kann die laborchemische Bestimmung von Triglyceriden, Lipoprotein (a), Apolipoprotein A-I, Homozystein und CRP im Rahmen eines Screenings für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei gesunden, asymptomatischen Personen derzeit nicht empfohlen werden.

Die Bestimmung von Cholesterin, HDL und LDL ist aufgrund der pharma-

kologischen Interventionsmöglichkeiten bei asymptomatischen Patienten ab einem gewissen Alter sinnvoll. Die Kosten werden daher im Rahmen der von der GKV ab 35 Jahren empfohlenen Gesundheitsuntersuchung übernommen.

Im Falle des Vorliegens von weiteren Risikofaktoren oder gar Symptomen ist eine Bestimmung von Cholesterin, HDL und LDL auch bei jüngeren Patienten sinnvoll und wird ebenfalls von der GKV erstattet.

Die Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL und LDL ist Bestandteil der Berechnungsgrundlage für verfügbare Systeme zur Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos und sollte daher nicht isoliert, sondern im Rahmen einer Erhebung aller Risikofaktoren durchgeführt werden.

Das individuelle Risiko eines Patienten, einen Myokardinfarkt zu erleiden, hängt von den Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Rauchen, Fettstoffwechselstörung, Diabetes und Familienanamnese einer KHK ab und kann unter anderem im Internet unter [http://www.chd-taskforce.com/index\\_d.htm](http://www.chd-taskforce.com/index_d.htm) (PROCAM und Framingham) berechnet werden.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Reinhard Strametz  
Arbeitsgruppe EBM Frankfurt  
Institut für Allgemeinmedizin  
Fachbereich Medizin der  
Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main  
E-Mail: reinhard.strametz@ebmfrankfurt.de

## Literatur

- Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002; 105: 2595–9
- Janowitz WR, Agatston AS, Viamonte M Jr. Comparison of serial quantitative evaluation of calcified coronary artery plaque by ultrafast computed tomography in persons with and without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1–6
- Herold G. Innere Medizin. Eine vortlesungsorientierte Darstellung. 2004, Selbstverlag
- Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: W9–24
- AOK Homepage; im Internet: <http://www.aok.de/bundesweit/behandlung/blutfette-eiweisse-7990.php>, Zugriff am 23.03.2009
- Löffler G, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie, 6. Auflage 1998, Springer, Berlin
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; Suppl 2: E1–40
- Chopra V, Vasisth S, Gulati S, Manchanda SC. Serum levels of lipoprotein (a) and other lipids in angiographically defined coronary artery disease patients and healthy blood bank donors. *Indian J Med Sci*. 2000; 54: 284–9
- Nguyen T, Ellefson R, Hodge D, Bailey K, Kottke T, Abu-Lebdeh H. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390–7
- Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, et al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation*. 2001; 103: 1949–54
- Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 1018–22
- Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Müller B. Elevated C-reactive protein and Homozysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003; 166: 379–86
- Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, van der Meulen J. Homozysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 1005–9, A8
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques P, Rosenberg I, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma Homozysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002; 346: 476–83
- Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. *BMJ* 2004; 328: 1040
- Garber A, Browner W, Hulley S. Cholesterol screening in asymptomatic adults, revisited. Part 2. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 518–31
- Fodor J, Frohlich J, Genest J, McPherson P. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. *CMAJ* 2000;162:1441–47
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on: Detection, Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3144–421
- Abbott R, Donahue R, Kannel W, Wilson P. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs. women: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456–60
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15
- Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silberhatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47
- Gordon D, Grundy S, Dekker M. Cholesterol lowering reduces mortality: the statins. In: Grundy, SM: Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence. 2000; 299–311, Marcel Dekker Inc., New York
- Avins A, Neuhaus J. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1937–44
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1082–85
- Craig W, Neveux L, Palomaki G, Cleveland M, Haddow J. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44: 2301–1206
- Foody J, Milberg J, Robinson K, Pearce G, Jacobsen D, Sprecher D. Homozysteine and lipoprotein (a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 493–9
- Tewari S, Garg N, Kapoor A, Jain A, Singh U, Godbole MM, Sinha N. Association of common carotid intima-media thickness and lipoprotein (a) with coronary artery disease. *Indian Heart J* 2004; 56: 642–45
- Baggio G, Donazzan S, Monti D, Mari D, Martini S, Gabelli C, Dalla Vestra M, Previato L, Guido M, Pigozzo S, Cortella I, Crepaldi G, Franceschi C. Lipoprotein (a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factors. *FASEB J* 1998; 12: 433–7
- Milionis H, Winder A, Mikhailidis D. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000; 53: 487–96
- Hobbs H, White A. Lipoprotein (a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:225–36
- Homma Y. Predictors of Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 265–70
- Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361: 777–80
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastvelt A, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–33
- Ridker P, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–65

35. Mendall M, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield T. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061–65
36. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43
37. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–79
38. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387–97
39. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499–511
40. Eikelboom J, Lonn E, Genest Jr J, Hankey G, Yusuf S. Homocystein and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363–75
41. Lühmann D, Schramm S, Raspe H. Wie ist der derzeitige Stellenwert der Homozysteinbestimmung im Blut als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit? HTA-Bericht 61. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland, 1. Auflage 2007, DIMDI, Köln
42. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97
43. Assmann G, Cullen P, Schulte H. 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* 2002; 105: 310–5
44. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003
45. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. 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* 2003; 24: 937–45
46. U.S. Preventive Services Task Force, U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews – 49. Screening for Lipid Disorders in Adults: Selective Update of 2001 U.S. Preventive Services Task Force Review, im Internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat3.section.52911>, Zugriff am 23.03.2009
47. Després J-P. Bringing JUPITER down to earth. *Lancet* 2009; 373: 1147–8
48. Yusuf S, Lonn E, Bosch J. Lipid lowering for primary prevention. *Lancet* 2009; 373: 1152–5
49. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ* 2006; 333: 1114–7