

Ergebnisse neuerer Interventionsstudien über Herzkrankheitsprophylaxe und ihre Bedeutung für die Schweiz

F. H. Epstein, F. Gutzwiller

Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich, 8006 Zürich
Kantonsspital, 4031 Basel

1. Einleitung

Dem Nationalen Forschungsprogramm 1A "Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Krankheiten in der Schweiz" lag die Annahme zugrunde, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen den hauptsächlichsten Risikofaktoren für die Koronarkrankheit und der Krankheit selbst hinreichend belegt ist (1) und dass es deshalb in erster Linie darum geht, Mittel und Wege zu finden, diese Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene zu verhüten, bzw. abzubauen. Dies war der Grund, weshalb keine Interventionsstudie durchgeführt wurde, in welcher es das Endziel gewesen wäre, zu zeigen, dass Präventivmassnahmen nicht nur zu einer Senkung der Risikofaktoren, sondern auch zu einer Reduktion der Krankheitsinzidenz führen. Die Mittel waren entsprechend limitiert. Das gesetzte Ziel einer Risikofaktorensenkung wurde im wesentlichen erreicht (2). Eine Vorstudie zum Nationalen Forschungsprogramm 1A in zwei Zürcher Landgemeinden kam zu einem ähnlichen Ergebnis (3).

In den letzten Monaten wurden die Ergebnisse zweier grosser Interventionsstudien bekannt, welche bezweckten, die Wirksamkeit von Präventionsmassnahmen auf die Häufigkeit der Koronarkrankheit zu prüfen. Die MRFIT-Studie (4) und der W.H.O. European Collaborative Trial (5) lieferten diesbezüglich, wie bereits weitgehend bekannt ist, keine eindeutigen Resultate. Es stellt sich also die Frage, ob die Voraussetzungen, welche dem Nationalen Forschungsprogramm 1A zugrunde lagen, von diesen Ergebnissen in irgendeiner Weise berührt werden. Im folgenden soll daher zu den amerikanischen und europäischen Studien Stellung genommen und ihre Bedeutung für die Schweiz überprüft werden.

2. Der Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)

In der MRFIT (Multiple Risk Factor Inter-

vention Trial) Studie (4) wurden fast 13'000 Männer im Alter von 35–57 Jahren mit Kombinationen von erhöhtem Blutdruck, erhöhtem Serum-Cholesterin und Zigarettenrauchen in zwei Gruppen randomisiert: Die eine Gruppe wurde intensiv präventiv behandelt (IC: 'intensive care') und die andere stand unter der üblichen Behandlung durch den Hausarzt (UC: 'usual care'). Hypertonie wurde hauptsächlich mit Diuretika behandelt und erhöhtes Cholesterin diätetisch (weniger gesättigte Fette, mehr hochungesättigte Fette, Reduktion des Gesamtfettkonsums und, wenn angezeigt, Gewichtsreduktion). Raucher schliesslich wurden auf verschiedene Weise motiviert, ihre Gewohnheit aufzugeben. Innerhalb von 7 Jahren fiel der diastolische Blutdruck in der IC-Gruppe um 12% (in der UC-Gruppe 8%), das Cholesterin um 7% (in der UC-Gruppe 5%) und 46% der Raucher gaben das Rauchen auf (in der UC-Gruppe nur 29%). Es ist offensichtlich, dass die Differenz zwischen der experimentellen Gruppe und der Vergleichsgruppe lediglich bezüglich Rauchen zufriedenstellend gross war, für Blutdruck gering und für Cholesterin minimal. Es ist ebenso klar, dass in der Vergleichsgruppe (UC) viele Probanden spontan oder auf ärztlichen Rat ihre Risikofaktoren reduzierten. Trotzdem wäre theoretisch eine Reduktion der Mortalität an Koronarkrankheit von 22% zu erwarten gewesen. Anstatt dessen wurde eine Reduktion von 7% (Unterschied zwischen IC- und UC-Gruppe) beobachtet; die Gesamtmortalität war in der intensiv behandelten Gruppe 2% höher; diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Dieses zugegebenermassen enttäuschende Resultat hat verschiedene Gründe. Das Ausmass der Risikofaktorenreduktion in der Vergleichsgruppe war unerwartet gross. Die Gesamtmortalität sowie die Mortalität an kardiovaskulären Krankheiten lag in dieser Gruppe von gewiss gesundheitsbewussten Freiwilligen viel niedriger als in

der Durchschnittsbevölkerung (im Verlauf von 6 Jahren traten nur die Hälfte der erwarteten Todesfälle ein); dadurch wurde die Möglichkeit, einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen, ernstlich beeinträchtigt. Der wichtigste Grund war jedoch wahrscheinlich ein anderer. Es stellte sich nämlich beunruhigenderweise heraus, dass in der Untergruppe von Hypertonikern mit EKG-Veränderungen, welche 20% aller Probanden einschloss und in welcher etwa ein Drittel aller Todesfälle vorkamen, die Mortalität in der intensiv behandelten Gruppe grösser war als in der Vergleichsgruppe. Dieser Umstand wird, soweit heute beurteilt werden kann, darauf zurückgeführt, dass die Dosierung der Diuretika ungewöhnlich hoch war. Dies könnte möglicherweise besonders bei Personen mit bereits bestehenden Myokardschäden toxisch wirken. Es ist diesbezüglich entscheidend wichtig, dass in der HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program) Studie, in welcher niedrigere Dosen verabreicht wurden, die Verhütung von kardiovaskulären Komplikationen bei Hypertonikern für Probanden mit und ohne Myokardschäden gleich wirksam war. (6). Es sei erwähnt, dass aufgrund von noch unveröffentlichten Berechnungen das Ergebnis der MRFIT-Studie positiv und statistisch signifikant ausgefallen wäre, wenn die Resultate bei Hypertonikern mit und ohne EKG-Veränderungen keine Unterschiede aufgewiesen hätten, wie es die HDFP-Studie bei weniger hohen Dosierung der Diuretika vermuten liesse.

3. Die Europäische Interventionsstudie

Die Resultate der europäischen Interventionsstudie der "World Health Organization European Collaborative Group" sind im Druck (European Heart Journal) und wurden in einem Editorial (5) zusammengefasst. Nahezu 50'000 Männer im Alter von 40 bis 59 Jahren, die in 88 Fabriken in Grossbritannien, Belgien, Italien und Polen arbeiteten, waren beteiligt. Die Betriebe wurden randomisiert und in der einen Hälfte wurde innerhalb von 6 Jahren ein Gesundheitserziehungsprogramm durchgeführt, welches auf die ganze Belegschaft und nicht nur Risikoträger wie bei MRFIT, ausgerichtet war. Die Risikofaktorenreduktion (Blutdruck, Cholesterin, Rauchen) war im Durchschnitt

geringer als bei MRFIT, so dass theoretisch eine Reduktion der Koronarkrankheitsmortalität von nur 11% (Unterschied zwischen dem Kollektiv mit und ohne Intervention) zu erwarten war. Die tatsächlich beobachtete Reduktion war 8% und somit nicht viel niedriger als vorausgesehen, doch viel niedriger als ursprünglich erhofft. Das nur im Durchschnitt enttäuschende Resultat hatte andere Gründe als bei MRFIT. In Grossbritannien gelang es nämlich nicht, Blutdruck oder Cholesterin wesentlich zu senken, was auf die Methode der Gesundheitserziehung zurückgeführt wurde. In Belgien und Italien, wo die Reduktion der Risikofaktoren am grössten war, fiel die Mortalität an Koronarkrankheit um 32%, bzw. 21% (statistisch signifikant in Belgien). Der markante Kontrast zwischen Grossbritannien und den beiden letzteren Ländern stellt einen der bis jetzt stärksten Pfeiler des Risikofaktorenkonzepts dar. Es kann daher von einem neutralen oder gar negativen Resultat nicht die Rede sein!

4. Beurteilung der amerikanischen und europäischen Interventionsstudien

Leider haben diese beiden grossen Interventionsstudien keinen 'Beweis' im herkömmlichen Sinne erbracht, dass Reduktion der Risikofaktoren das Risiko der Koronarkrankheit wesentlich und signifikant herabsetzen kann. Ein solches Resultat war auch kaum zu erwarten, denn es bestand immer die Möglichkeit oder sogar Wahrscheinlichkeit, dass in dieser Art von machbaren Interventionsstudien 'zu wenig zu spät' getan wurde (7). Realistisch betrachtet ändern die Ergebnisse nichts an den Empfehlungen, welche im letzten Jahrzehnt eine Anzahl von verantwortlichen Gremien zur Verhütung der vorzeitigen Koronarkrankheit gegeben haben. Tatsächlich endete die offizielle Pressekonferenz in Washington, an welcher am 16. September 1982 die Resultate der MRFIT-Studie offiziell bekanntgegeben wurden, mit (in Uebersetzung) folgenden Worten: 'Raucher sollen aufhören, Hypertoniker sollen sich medizinischer Behandlung unterziehen um ihren Blutdruck zu senken. Personen mit erhöhtem Cholesterin sollen es reduzieren. Dies bleibt positive Gesundheitspraxis, welche die Bevölkerung rigoros einhalten soll'. Dem fügte Dr. med. Edward N. Brandt, Jr., Vize-Gesundheitsminister, zu: 'Meiner Ansicht nach lehrt

die Studie, dass Männer mittleren Alters ihr Risiko, an der Koronarkrankheit und kardiovaskulären Krankheiten zu sterben, durch Reduktion von hohem Blutdruck, Herabsetzung von erhöhtem Cholesterin und Aufhören mit dem Rauchen herabsetzen können. Jeder Amerikaner soll diese Resultate zur Kenntnis nehmen und dementsprechend durch Kontaktnahme mit seinem Arzt handeln. Ich ersuche jeden Arzt, seinen Patienten zum Erreichen dieses Ziels zu helfen'. Diese Einstellung ist vollkommen im Einklang mit den kürzlich veröffentlichten Empfehlungen eines Expertenkomitees der Weltgesundheitsorganisation, welche nicht nur die Notwendigkeit der anerkannten präventiven Massnahmen für Risikoträger, sondern auch für die gesamte Bevölkerung unterstreichen (8).

Die präventiv-kardiologische Botschaft bleibt somit unverändert und unvermindert. Insbesondere erschüttern die Resultate der amerikanischen und europäischen Studien in keiner Weise die immer wachsende Ueberzeugung, dass die vielversprechendste Prävention in der Jugend beginnt und in der Verhütung, nicht nur in der Reduktion bereits erhöhter Risikofaktoren besteht. Die beiden grossen Studien haben gelehrt, dass es noch schwieriger als vorausgesehen ist, schon geformte Lebensgewohnheiten zu ändern, obwohl die oben genannten Beispiele von Belgien und Italien zeigen, dass solche Versuche erfolgreich sein können. Diesen beiden Beispielen müssen schliesslich die Resultate der Oslo-Studie (9) zugefügt werden; alle Probanden waren Raucher oder wiesen Hypercholesterinaemie auf. Reduktion dieser Risikofaktoren senkte das Krankheitsrisiko in der Interventionsgruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe, auf die Hälfte.

5. Bedeutung für das Nationale Forschungsprogramm 1A und die Schweiz

Falls, wie wir glauben, die eben gezogenen Schlussfolgerungen aus den Resultaten der genannten Interventionsstudien zutreffend sind, erscheint die ursprüngliche Zielsetzung des Nationalen Forschungsprogrammes 1A mehr denn je gerechtfertigt. Im Gegenteil scheinen die Probleme der erwähnten Interventionsstudien auch darin zu liegen, dass entweder un-

realistische, oder zu wenig kreative gesundheitserzieherische Massnahmenpakete zum Tragen kamen. Dies unterstreicht die Bedeutung der dem NFP 1A zugrunde liegenden Frage "lässt sich die Bevölkerung überhaupt und wenn ja, in welchem Mass zur Aenderung des Gesundheitsverhaltens bewegen?". Dies unterstreicht aber insbesondere die Tatsache, dass in der kardiovaskulären Prävention das zentrale Problem noch immer die Motivation zu vernünftigen Lebensgewohnheiten darstellt. Wo dies gelang, wie in den oben genannten Beispielen, war die Intervention erfolgreich!

Literatur

1. EPSTEIN F.H., GUTZWILLER F., HOWALD H., JUNOD B., SCHWEIZER W.: Prävention der Atherosklerose: Grundlagen heute. Schweiz.med.Wschr. 109, 1171-1180 (1979)
2. GUTZWILLER F., JUNOD B., SPAHR A., STAEHELIN H.B., EPSTEIN F.H., SCHWEIZER W. (Hrsg.): Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Krankheiten in der Schweiz / Prévention des maladies cardio-vasculaires en Suisse. Verlag Paul Haupt, Bern / Editions Georgi, Saint-Saphorin (1982)
3. STRANSKY M., SCHWARZENBACH F.H., EPSTEIN F.H., SCHAER M., SCHUELER G.: Prävention der koronaren Herzkrankheit. Eine Studie in zwei Zürcher Landgemeinden. Sozial- und Präventivmedizin 27, 178-186 (1982)
4. MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL RESEARCH GROUP: Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. J.Am.Med.Ass. 248, 1465-1477 (1982)
5. EDITORIAL: Trials of coronary heart disease prevention. Lancet 2, 803-804 (1982)
6. HYPERTENSION DETECTION AND FOLLOW-UP PROGRAM COOPERATIVE GROUP: The effect of treatment on mortality in "mild hypertension". Results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. New Engl.J. Med. 307, 976-980 (1982)
7. EPSTEIN F.H.: Preventive trials and the "diet-heart" question: Wait for results or act now? Atherosclerosis 26, 515-523 (1977)

8. Prevention of coronary heart disease.
Report of a WHO Expert Committee,
Technical Report Series 678. World
Health Organization, Geneva (1982)
9. HJERMAN I., BYRE K.V., HOLME I.,
LEREN P.: Effect of diet and smo-
king intervention on the incidence
of coronary heart disease.
Lancet 2, 1303-1310 (1981)

Zusammenfassung

Die Ergebnisse neuerer Interventionsstudien im Bereich der kardiovaskulären Prävention fielen teilweise nicht den Erwartungen entsprechend aus. Anhand einer ausführlichen Diskussion des Multiple Risk Factor Intervention Trials (MRFIT) und der Europäischen Interventionsstudie ("World Health Organization European Collaborative Group") wird untersucht, inwieweit diese Ergebnisse die Voraussetzungen für die kardiovaskuläre Prävention insbesondere auf Bevölkerungsebene, welche auch dem Nationalen Forschungsprogramm 1A "Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Krankheiten in der Schweiz" zugrunde lagen, in Frage stellen.

Die Analyse der beiden Studien ergibt allerdings, dass nicht pauschal von einem enttäuschenden Ergebnis gesprochen werden kann. Im Gegenteil zeigen sich insbesondere bei der europäischen Interventionsstudie deutliche Resultate in denjenigen Ländern, in welchen auch ein innovatives Gesundheitsprogramm durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der MRFIT-Studie weisen zudem darauf hin, dass insbesondere die Kontrollgruppe, aufgrund des Studiendesigns ebenfalls für Gesundheit motivierte Personen, von der Betreuung durch die praktizierenden Aerzte profitiert hat.

Im Zusammenhang mit den neusten Empfehlungen eines WHO-Expertenkomitees ergibt sich deshalb, dass die grundsätzlichen Zielsetzungen für die bevölkerungsorientierte kardiovaskuläre Prävention nach wie vor Gültigkeit haben.

Summary

Recently published intervention studies and their implications for Switzerland.

Recently published results of large scale

intervention studies (Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT, and European Intervention Study, World Health Organization European Collaborative Group) seem to question, according to some observers, the basis of population oriented cardiovascular prevention. As the National Research Program 1A "Prevention of Cardiovascular Disease in Switzerland" was based on the same assumptions regarding the relationship of risk factors and cardiovascular disease, the authors discussed the implication of the two studies for Switzerland. A detailed analysis of the European Intervention Study shows, that in spite of the overall non-significant mortality reduction of 8% there were important differences between participating countries, with significant differences in Belgium and Italy, both with innovative health education programs. MRFIT shows an important reduction of risk factors also in the control group, indicating a beneficial effect of "usual care" by practising physicians.

Together with the recent recommendations of a WHO expert committee the authors conclude, that the two studies do not invalidate the principles of cardiovascular prevention.

Résumé

Résultats récents d'études d'intervention et leur implication pour la Suisse.

Sur la base d'une discussion détaillée de deux études d'intervention récemment publiées (MRFIT, WHO European Collaborative Trial) les auteurs ouvrent la discussion sur la mise en doute des résultats des bases scientifiques du Programme National de Recherche 1A "Prévention des maladies cardio-vasculaires en Suisse". A la vue du rapport récent d'un groupe d'experts de l'OMS, ils concluent qu'en considérant les expériences acquises par des grandes études, les principes de base de la prévention cardio-vasculaire visant toute la population restent valides.

Korrespondenzadresse:

Prof. F.H. Epstein
Institut für Sozial- und Präventiv-
medizin der Universität Zürich
Gloriastrasse 30
CH-8006 Zürich