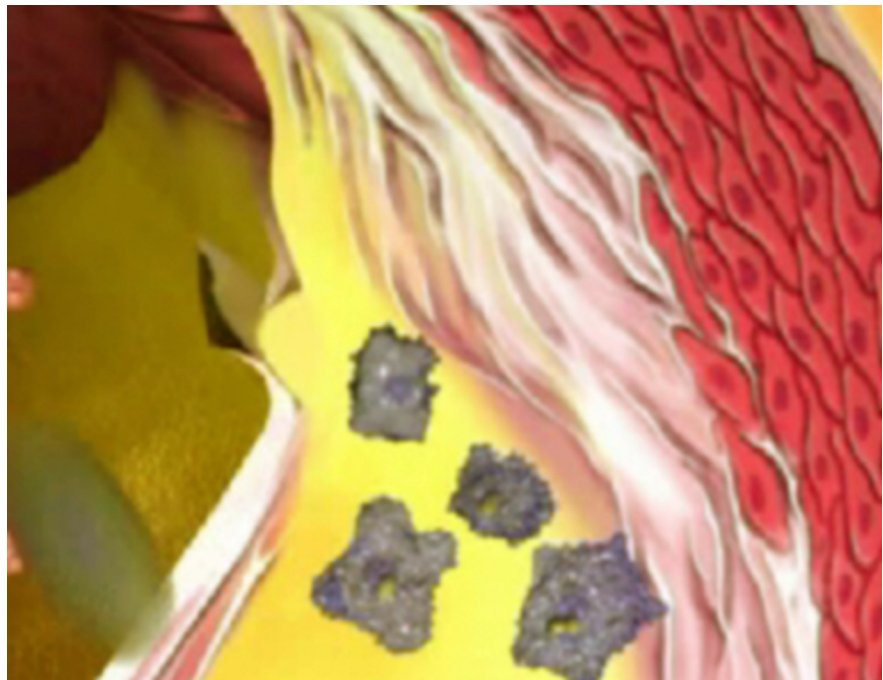


Jubiläumsschrift 5 Jahre Cordicare II

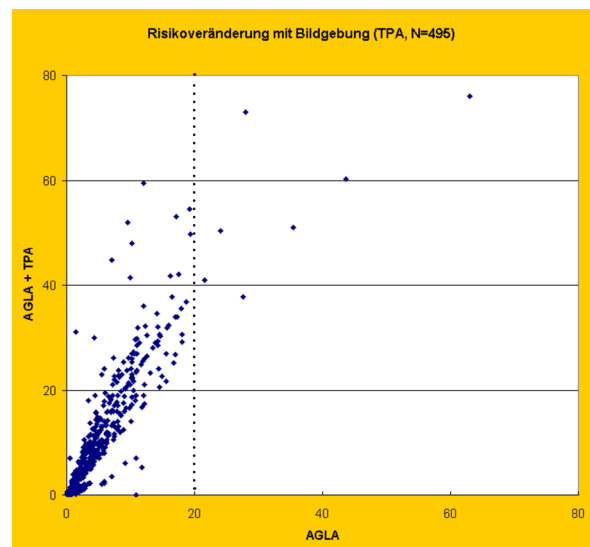


Die Stiftung Varifo hat im Jahr 2005 mit der Cordicare Studie begonnen, welche mittlerweile über 1500 Probanden einschliessen konnte. Die ursprüngliche Cordicare I Studie diente auch der Rekrutierung von Probanden der mittlerweile weltberühmt gewordenen Jupiterstudie, wo wir das einzige Rekrutierungszentrum in der Schweiz waren.

In der Cordicare II Studie mit mittlerweile über 500 Probanden konnten wir dank den grosszügigen Zuwendungen der Personalstiftung Unigamma und der Thalmann Stiftung sowie von Privatpersonen unsere Reihenuntersuchungen unter Einbezug der Bildgebung der Atheromatose im Bereich der Halsschlagadern ergänzen.

Auswirkung der Bildgebung auf die Risikogruppen

Bei unseren 495 Probanden ohne vorbekanntem Herz- oder Hirnschlag fanden wir folgende Risikokonstellationen (Risiko in % in 10 Jahren):



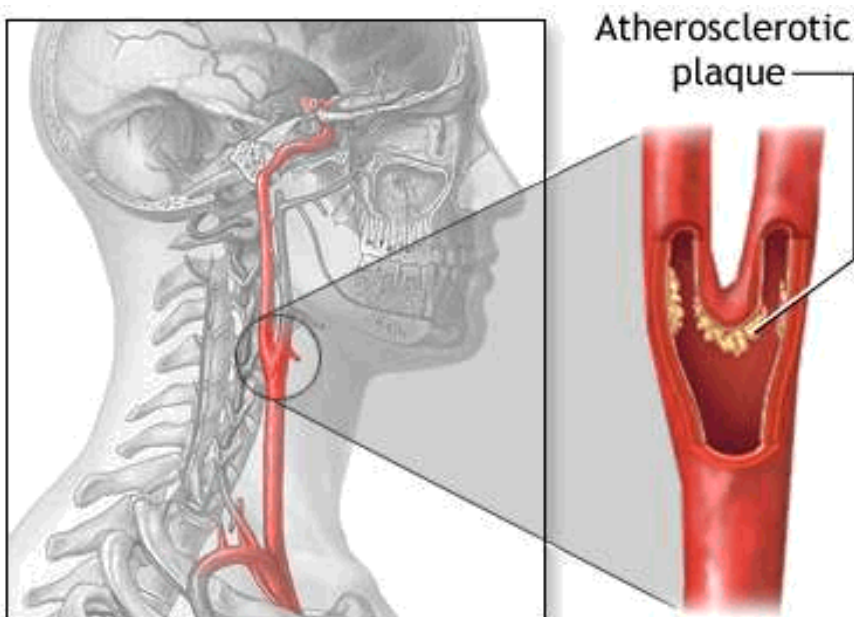
- Das mittlere Risiko für Herzinfarkt stieg von 5.3% auf 11.0% an. Die Verteilung der Risiken vor und nach dem Bildgebungstest ist in der Abbildung dargestellt.
- Bei 2 Probanden sank das Risiko um eine Risikokategorie (Risikokategorien sind: 10 Jahresrisiko niedrig = 0-9.9%, mässig = 10.0-19.9%, hohes Risiko = 20.0% oder mehr).
Bei 292 Probanden blieb die Risikokategorie unverändert (59%).
Bei 172 Probanden wurde eine Zunahme um eine Risikokategorie festgestellt (35%).
Bei 29 Probanden wurde eine Zunahme um zwei Risikokategorien, also von niedrig zu hohem Risiko, festgestellt (6%).
- Bei 204 Probanden hatte die Risikobeurteilung neue Konsequenzen auf die intensivere oder neue Behandlung des LDL-Cholesterins oder des Blutdrucks (41%).

„Zwei Drittel der Herzinfarkte treten bei Personen auf, welche ohne Bildgebung als Personen mit niedrigem- oder intermediärem Risiko eingeteilt werden.“

Unsere Befunde entsprechen somit den Erwartungen: zwei Drittel der Herzinfarkte treten bei Personen auf, welche ohne Bildgebung als Personen mit niedrigem - oder intermediärem Risiko eingeteilt werden (= 10 Jahresrisiko unter 20%). 41% der Personen sind medizinisch unterversorgt. Das relative Risiko ist doppelt so hoch wie aufgrund der Risikofaktoren vermutet. Diese Befunde belegen, wie wichtig die Zusatzkenntnis des personalisierten Risikos anhand der Bildgebung der Atherome im Bereich der Halsschlagadern ist.

Abbildung

Halsschlagader: an der Gabelung sind Ablagerungen (Plaques) sichtbar. Die Menge Plaques ist verbunden mit dem Risiko: Je mehr Plaques eine Person bereits aufweist, desto höher ist das Risiko für Herz- und Hirnschlag.



Aufgrund früherer Studien besteht eine gemäss internationalen Richtlinien definierter Konsensus darüber, dass bei Personen mit einem Risiko von Herzinfarkt in 10 Jahren von 10% oder mehr eine Primärprävention mit niedrig dosiertem Aspirin indiziert ist¹.

Neuerdings wird der Nutzen von Aspirin in der Primärprävention kontrovers diskutiert. So konnte beispielsweise in einer Studie bei 3350 randomisierten Personen mit niedrigem Knöcheldruck² überhaupt kein Nutzen von Aspirin über 8.6 Jahre nachgewiesen werden. Dies ist jedoch nicht das Problem des Aspirins sondern jenes der Wahrscheinlichkeit, überhaupt einen Herzinfarkt zu erleiden. Dieses Risiko war tatsächlich niedrig und betrug hochgerechnet auf 10 Jahre 7%. Somit hatten diese 3350 Probanden im Mittel keine Indikation für Aspirin. Dies ist damit zu erklären, dass die medizinische Behandlung zur Senkung des Risikos auch ohne Aspirin ausreichte, diese Gruppe zu einer Gruppe mit niedrigem Herzinfarktrisiko zu machen.

1 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US preventive services task force.

Ann Intern Med 2002;136:161-72.

2 Fowkes F, Price J, Stewart M et al. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2010;303(9):841-848

Cordicare II und der Ausweg aus dem Dilemma: der Cordicare-Aspirin Algorithmus der Stiftung Varifo

Die Abgabe von Aspirin ist in der Sekundärprävention von Herz- und Hirnschlag nach wie vor unumstritten. Die Frage ist, wer benötigt Aspirin in der Primärprävention? Die Antwort ist immer noch die gleiche wie früher, nämlich jene mit einem Herzinfarktrisiko von über 10% in 10 Jahren. Der Grund: diese Probanden haben ein erhöhtes Atherothrombose-Risiko, welches unbehandelt fatal enden kann.

Um die Frage zu beantworten, welche Person im Einzelfall Aspirin erhalten sollte, schlagen wir einen Algorithmus vor, der eigentlich nur dazu dient, das 10-Jahresrisiko für Herzinfarkt genauer zu definieren. Wir halten uns dabei an die internationalen Richtlinien, welche von der AGLA favorisiert werden³.

Wir sind überzeugt, dass mit diesem Fünfpunkte-Algorithmus ein Beitrag für die Patientensicherheit resultiert.

Selbstverständlich können diverse Einwände gegen unsere Ansichten vorgebracht werden. Wir erwarten auch nicht, dass wir universell gültige Antworten auf das Problem geben können. Die Wahrscheinlichkeit jedoch, mit diesem Algorithmus eine Verschlechterung der Indikationsstellung zu bewirken, halten wir jedoch für äusserst gering.

3 Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose

Der Aspirin-Algorithmus der Varifo

1. Bestimmung des 10 Jahres-Risikos für Herzinfarkt anhand des AGLA-Rechners, wir verwenden dazu den Risikorechner auf unserer wissenschaftlichen Webpage⁴.
2. Bei Personen, bei welchen das Risiko aufgrund des AGLA Rechners allenfalls unterschätzt wird, insbesondere bei einem Risiko zwischen 6-19%, empfehlen wir die Messung der Total Plaque Area der Halsschlagader. Aufgrund unseres Risikorechners können wir dann die Nachttest-Wahrscheinlichkeit für Herzinfarkt präziser definieren⁵.
3. Aufgrund der Nachttest-Wahrscheinlichkeit definieren wir die Zielwerte für die Risikofaktoren, beispielsweise LDL 2.6 mmol/l bei hohem Risiko (>20%).
4. Nun gehen wir zurück zu Punkt eins und berechnen den Quotienten des Risikos bei erreichtem Zielwert: betrug das Risiko im AGLA Rechner 14% und nach Erreichen des Zielwertes für LDL 7%, so beträgt unser Risikoreduktions-

⁴ <http://scopri.ch/riskalgorithms.htm>

⁵ <http://scopri.ch/posttestcalculators1.html>

Quotient $14/7=2.0$.

5. Nun Berechnen wir das Risiko aus Nachttest-Wahrscheinlichkeit und Risikoreduktionsquotienten, also beispielsweise $36/2.0=18\%$.

Anmerkungen:

- Handelt es sich bei diesem Patienten um einen Nichtraucher und sind auch die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie HDL-Cholesterin und Blutdruck im Zielbereich, so benötigt dieser Patient Aspirin zur weiteren Risikosenkung.
- Handelt es sich bei diesem Patienten um einen Raucher, so berechnen wir analog zu Punkt 3 und 4 das neue Risiko aus dem Risikoreduktionsquotienten, also beispielsweise $36/4.0=9\%$. Dies bedeutet, dass der Patient bei erreichtem Zielwert für LDL und als Nichtraucher mit der Zeit ein Risiko von 9% hat. Da dieses Risiko jedoch erst im Verlauf von 1-2 Jahren tatsächlich auf dieses Niveau gesenkt werden kann, würden wir hier die Einnahme von Aspirin während 1-2 Jahren empfehlen.

Zusammenfassend empfehlen wir in der Primärprävention den erwähnten Algorithmus solange, bis neuere internationale Empfehlungen zum Aspirin-Problem validiert und operativ wirksam sind. In der Sekundärprävention ist die Weiterführung der Aspirin-Prävention eine Selbstverständlichkeit⁶.

⁶ Obwohl hier umgekehrt gefragt werden könnte, ob eine Person mit erhaltener linksventrikulärer Funktion und Zustand nach kleinem Myokardinfarkt und medizinisch passiviertem Risiko (= erreichten Zielwerten betreffend kardiovaskulären Risikofaktoren) tatsächlich lebenslänglich Aspirin benötigt!

Die AGLA hat Dr. Michel Romanens 2005 mit der Bildung einer Taskforce beauftragt, welche aktuell das Problem des additiven Nutzens der Bildgebung diskutiert⁷.

Die statistischen Modelle zur klinisch relevanten Berechnung des Zusatznutzens wurden von ihm in Zusammenarbeit mit der Universität Boston / Framingham Kohort (Prof. M. Pencina⁸) publiziert. Daraus ergibt sich, dass für die Verfeinerung der Risikokategorisierung Tests benötigt werden, welche eine Verbesserung der Risikoklassifizierung gestatten (NRI = net reclassification improvement). Dass dies möglich ist, wurde kürzlich in der grossen ARIC Studie publiziert⁹. Es zeigten sich statistisch signifikante Werte für NRI mit Reklassifizierungen bei rund 1/3 der 13'145 Probanden mit einer Beobachtungszeit von 15 Jahren im Risikobereich zwischen 6-19%.

Der wichtigste Einwand gegen die Bildgebung ist das weitgehende Fehlen randomisierter Studien unter Einschluss der Bildgebung auf die Herzinfarkttrate. Es konnte jedoch beobachtet werden, dass die Karotisatheromatose, gemessen an der IMT¹⁰, in einer randomisierten Studie mit Rosuvastatin (METEOR¹¹) die IMT nur in der Inter-

ventionsgruppe signifikant senkte.

Grundsätzlich muss jedoch gesagt werden, dass die Atherome die patho-anatomische Grundlage für die Entwicklung vaskulärer Ereignisse darstellen. Es gibt keine überzeugenden Gegenargumente, wonach mit Bildgebung nachgewiesene Atherome nicht das darstellen, was wir als Risiko perzipieren sollten. Zudem muss aufgrund der erwähnten ARIC Studie das Vorhandensein von Atheromen gleich gewichtet werden wie Zigarettenkonsum oder erhöhtes LDL-Cholesterin. Die Kenntnis dieses unabhängigen neuen Risikomarkers ist deshalb mit grossen Vorteilen verbunden. Vor diesem Hintergrund behandeln wir jetzt Personen mit Atheromen, welche sich einem hohen, durch medizinische Intervention noch nicht passiviertem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aussetzen. Wir möchten sogar einen Schritt weitergehen und Fragen, ob es überhaupt ethisch vertretbar ist, Personen mit hohem Risiko gemäss unserem Berechnungsalgorithmus eine Therapie vorzuenthalten.

7 www.taskforce.atherosclerosisimaging.ch

8 <http://kardiolab.ch/stats09.pdf>

9 Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600–7.

10 Intima Media-Dicke

11 Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of ro-

suastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA* 2007;297:1344–53.

Plaquemessung oder IMT in der Karotis?

Auch in der oben erwähnten ARIC Studie wurde entgegen dem Hannoveraner Konsens für die Messung der IMT Messungen durchgeführt, welche eigentlich eine Plaquemessung waren. Deswegen waren viele „IMT-Messungen“ eigentlich Plaquemessungen. Aus eigener tausendfacher Erfahrung seit März 2002 favorisieren wir die Messung der Karotis-TPA¹², da uns diese auch für Verlaufsbeobachtungen sehr geeignet erscheinen und die reproduzierbarsten Resultate liefern.

Der Paradigma-Wechsel in der Prävention von Herz- und Hirnschlag, welcher demnächst von J. David Spence im berühmten amerikanischen Journal STROKE publiziert werden wird, verlangt die im Verlauf zunehmende TPA eine intensivierete Primärprävention: Treat Arteries Instead of Risk Factors!

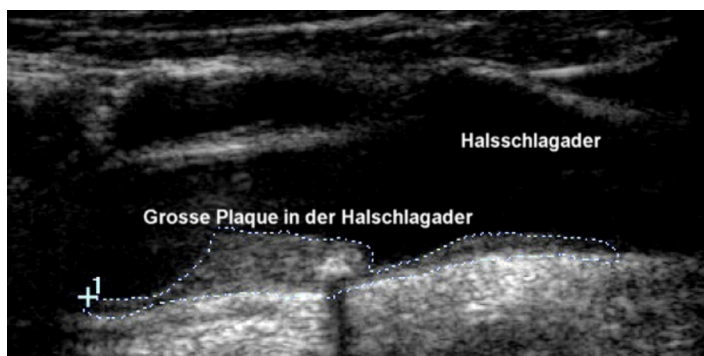


Abbildung
Summe aller Karotisplaques ist die Total Plaque Area (TPA)

¹² <http://www.tpainfo.ch>