

## HTA-Bericht | Kurzfassung

Deutsche Agentur für HTA  
des DIMDI (DAHTA)  
Waisenhausgasse 36-38a  
50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-525  
Fax +49 221 4724-444  
dahta@dimdi.de  
www.dimdi.de

# Stellenwert des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP) als Marker für Herzinfarktgefährdung

**Schnell-Inderst P, Schwarzer R, Göhler A, Grandi N, Grabein K, Stollenwerk B, Klauss V, Wasem J, Siebert U**

Alle HTA-Berichte des DIMDI sind in der DAHTA-Datenbank und bei German Medical Science (GMS) kostenlos recherchierbar.

## Hintergrund

Die ischämischen Herzkrankheiten sind in Deutschland und anderen Industrienationen nach wie vor die häufigste Ursache für Todesfälle und Morbidität. Bei einem erheblichen Anteil der Patienten ( $\geq 25\%$ ) mit koronarer Herzkrankheit (KHK) stellen ein Herzinfarkt oder der plötzliche Herztod ohne vorausgehende Symptome die Erstmanifestation der Erkrankung dar.

Das Risiko für die Entstehung von KHK kann durch Verhaltensänderungen allein oder begleitet durch medikamentöse Therapien gesenkt werden. Die Wahl der präventiven Maßnahmen hängt davon ab, als wie hoch das langfristige Risiko, ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (z. B. Tod, Herzinfarkt) zu erleiden, eingeschätzt wird. Zur Vorhersage (Prädiktion) dieser Ereignisse werden bekannte Risikofaktoren für KHK wie Alter, Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte und Diabetes mellitus verwendet. Es stellt sich die Frage, ob zusätzliche neue Risikofaktoren verwendet werden sollten, um das Auftreten der KHK besser vorherzusagen und Risikogruppen zu stratifizieren. In der Pathogenese der Artherosklerose wird entzündlichen Prozessen eine zentrale Rolle zugewiesen. Das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) ist ein Biomarker, der systemische Entzündungsprozesse anzeigt. Hs-CRP-Assays haben sich durch ausreichende Stabilität, Präzision und der Verfügbarkeit entsprechender Standards zur Kalibrierung als praxistauglich erwiesen. Deshalb kommt hs-CRP als Kandidat in Frage. Führt die zusätzliche Information durch die Messung des hs-CRP zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Risikoprädiktion gegenüber der Risikoprädiktion mit den leicht und kostengünstig zu erhebenden traditionellen Risikofaktoren? Klinisch bedeutsam wäre, wenn sich die Präventionsstrategien für einen Teil der Personen ändern würde und damit letztlich die kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Krankheitslast insgesamt verringert oder die Lebensqualität erhöht werden könnte.

Neben dem medizinischen Nutzen ist auch die Wirtschaftlichkeit eines Testverfahrens von Bedeutung. Hier interessiert, in welchem Verhältnis der zusätzliche Gesamtnutzen eines Einsatzes von hs-CRP zu den zusätzlichen Kosten gegenüber der Risikobestimmung mit traditionellen Risikofaktoren steht.

Im Geschäftsbereich des



Bundesministerium  
für Gesundheit

## Fragestellung

Ziel des Health Technology Assessment (HTA)-Berichts war es, die vorliegende Evidenz zu folgenden Fragestellungen zu bewerten:

- Leistet der Einsatz von hs-CRP-Tests einen zusätzlichen Beitrag zu bereits etablierten Prädiktionsmodellen (Risikoscores) zur Risiko-prädiktion kardialer Ereignisse bei asymptomatischen Personen?
- Wie sind die Testgütekriterien des hs-CRP-Tests im Vergleich zu den Testgütekriterien der bisher verwendeten Risikoscores?
- Falls hs-CRP die Risikoprädiktion verbessert, ist diese Verbesserung klinisch bedeutsam? D. h. würden sich die Präventionsstrategien für einen Teil der Personen ändern und könnten damit letztlich die kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Krankheitslast insgesamt verringert oder die Lebensqualität erhöht werden?
- Ist der Einsatz von hs-CRP als zusätzlichem Screeningtest zu den üblichen Risikoscores kosteneffektiv, d. h. in welchem Verhältnis stehen die zusätzlichen Kosten zum zusätzlichen Gesamtnutzen im Vergleich zur Risikobestimmung mit Risikoscores nur mit traditionellen Risikofaktoren?

## Methoden

### Einschlusskriterien

Prognosestudien wurden in den Review eingeschlossen, wenn die Studienpopulation asymptomatisch war und es sich um populationsbasierte Beobachtungsstudien mit prospektiver Erhebung der KHK-Ereignisse handelte. Das C-reaktive Protein (CRP) im Serum musste mit einem hochsensitiven Assay bestimmt und das Risikoprädiktionsmodell mit hs-CRP mit einem Prädiktionsmodell verglichen worden sein, das die traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel, und Blutdruck enthielt. Beim Vergleich der Prädiktionsmodelle mit und ohne hs-CRP als Prädiktor musste auch ein Effektmaß für die Testgüte (z. B. Sensitivität, Spezifität, Receiver operating characteristic (ROC), Area under the curve (AUC) bzw. c-Statistik) berichtet worden und als klinische Endpunkte für die Prädiktionsmodelle mussten kardialer Tod, nichttödliche Myokardinfarkte einzeln oder in Kombination enthalten sein. Für Interventionsstudien mit hs-CRP-Screening waren die einzuschließenden Studientypen auf randomisierte klinische Studien, nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit zeitlich parallelen Vergleichsgruppen und entscheidungsanalytische Modellierungen beschränkt.

Alle systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und HTA-Berichte, die Primärstudien zur Prädiktion inzidenter kardialer oder kardiovaskulärer Ereignisse mittels der Messung von hs-CRP der oben spezifizierten Studienpopulation, Technologien und Zielgrößen enthalten, wurden zum Literaturscreening zur Identifikation weiterer Primärstudien eingeschlossen.

Außerdem wurden alle gesundheitsökonomischen Studientypen (Kostenstudien, Kosten-Minimierungs-, Kosten-Konsequenzen-, Kosten-Effektivitäts-, Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzen-Analysen) eingeschlossen, für die die oben genannten Kriterien bezüglich Studienpopulation, vergleichener Technologien, Zielgrößen und epidemiologische Studientypen für Interventionsstudien zum hs-CRP-Screening erfüllt waren. Für Perspektive und Zeit-horizont der Analyse wurden keine Einschränkungen gemacht.

### Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde durch eine Abfrage in 26 elektronischen Datenbanken des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Der Recherchezeitraum reichte von 1995 bis einschließlich Januar.2007.

Nach HTA-Berichten, systematischen Reviews und gesundheitsökonomischen Evaluationen wurde in den Datenbanken der Cochrane-Library CDSR, NHS-CRD-DARE, der International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA, des National Health Service in Großbritannien NHS-EED, der HTA-Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des DIMDI und der INAHTA-Datenbank ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

#### **Auswahl, Bewertung und Extraktion der Literatur**

Die o. g. Ein- und Ausschlusskriterien wurden verwendet, um die Artikel anhand ihrer Titel und Zusammenfassungen primär thematisch vorzuselektieren sowie für potenziell in Frage kommende Artikel eine Volltextversion zu bestellen. Mindestens zwei Mitarbeiter beurteilten die im Volltext bestellten Literaturstellen unabhängig voneinander daraufhin, ob sie die Einschlusskriterien erfüllten. Alle Selektionsschritte wurden in Form der Referenzlisten beim DIMDI hinterlegt. Ausschlussgründe für die im Volltext bestellte Literatur wurden angegeben.

Die Bewertung der eingeschlossenen Artikel erfolgte anhand von standardisierten Checklisten, die Extraktion anhand von vor der Auswertung entwickelten Extraktionstabellen und –formularen.

#### **Informationssynthese**

Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter aller eingeschlossenen Studien wurden systematisch in Evidenztabelle zusammengestellt und beschrieben. Für die wesentlichen Kostenangaben aus den Studien wurden Währungskonversionen mit Kaufkraftparitäten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) und eine Inflationsbereinigung bis zum Jahr 2006 durchgeführt

## **Ergebnisse**

### **Ergebnisse der Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche des DIMDI in den Literaturdatenbanken, eine Hand- suchة der CRD HTA-Datenbanken und die die Sichtung der Literaturlisten der Sekundärpublikationen identifizierten nach Ausschluss von Duplikaten 1.577 Referenzen. Davon wurden nach Sichtung von Titel, Autor und Zusammenfassung (Abstract) 315 Volltexte bestellt. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten für die medizinische neun und für die ökonomische Bewertung drei Publikationen eingeschlossen werden. Sieben Studien (acht Publikationen) untersuchten die inkrementelle Prädiktion des hs-CRP für Myokardinfarkt und kardialen Tod, eine Studie die Effektivität des hs-CRP als Screeningtest und zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse und drei Studien gesundheitsökonomische Aspekte des hs-CRP-Tests.

### **Ergebnisse zur Bewertung der medizinischen Effektivität**

Bei den sieben identifizierten Studien (acht Publikationen) handelte es sich um vier Kohorten- und drei eingebettete Fall-Kontrollstudien, die insgesamt Daten von 46.458 Personen umfassten. Die Studienqualität wies zum Teil Unklarheiten bei der Repräsentativität der Studienpopulation und der Definition der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse auf, die Outcome-messung erfolgte größtenteils nicht verblindet und aufgrund der langen Nachbeobachtungszeiten lag der Anteil der Nachverfolgten überwiegend unter 80 % bzw. war unklar. Das Vorgehen bei der Modellbildung und Ergebnispräsentation erschien sachgerecht. Nur eines der Modelle war anhand einer weiteren Studienpopulation validiert worden.

**Leistet der Einsatz des hs-CRP einen zusätzlichen Beitrag zu bereits etablierten Prädiktionsmodellen zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse bei asymptomatischen Personen?**

Diese Frage kann bejaht werden.

In sechs der sieben Studien wurden Assoziationsmaße (Odds ratios (OR), relative Risiken (RR) oder Hazard ratios (HR)) zwischen dem hs-CRP-Wert und dem späteren Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen roh und adjustiert gegenüber den traditionellen Risikofaktoren berichtet. Die unadjustierten Werte für die OR, RR oder HR, die in der Regel das Stratum mit dem höchsten hs-CRP-Wert mit dem niedrigsten verglichen, lagen zwischen 1,2 und 4,5, die adjustierten Werte zwischen 0,7 und 2,47. Nur in zwei der acht Publikationen lagen die adjustierten Assoziationsmaße etwas oberhalb von 2, in den anderen bewegten sich die Werte zwischen 0,7 und 1,4. In drei der Studien waren die adjustierten Assoziationsmaße für hs-CRP nicht mehr statistisch signifikant. Die Vergleichbarkeit der absoluten Werte der Assoziationsmaße zwischen den Studien ist durch die unterschiedliche Kategorisierung des hs-CRP-Wertes, der teils unterschiedlichen klinischen Ereignisse, die in die Zielgrößen einbezogen worden waren und der unterschiedlichen in die Adjustierung einbezogenen Risikofaktoren eingeschränkt. Der Trend, dass durch die Adjustierung die Assoziation deutlich auf Maße mit geringerer prädiktiver Wertigkeit abgeschwächt wird, ist jedoch einheitlich.

**Wie sind die Testgütekriterien des hs-CRP-Tests im Vergleich zu den Testgütekriterien der bisher verwendeten Risikoscores?**

Die Testgütekriterien, bestimmt anhand der AUC, verbesserten sich überwiegend geringfügig, zum Teil war diese Verbesserung statistisch jedoch nicht signifikant.

Alle sieben Studien bestimmten die inkrementelle prädiktive Wertigkeit des hs-CRP-Wertes für kardiovaskuläre Ereignisse, indem Regressionsmodelle, die nur die traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterinstoffwechsel, Glukosestoffwechsel, Blutdruck als Prädiktoren enthielten mit Regressionsmodellen verglichen wurden, die zusätzlich den hs-CRP-Spiegel als Prädiktor enthielten. Der Gewinn der prognostischen Wertigkeit der Risikomodelle wurde mittels der Diskriminationsfähigkeit anhand der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) der Modelle untersucht. Die Werte für AUC für die Modelle, die die traditionellen Risikofaktoren ohne den hs-CRP-Wert als Prädiktoren enthielten, lagen zwischen 0,64 und 0,813, die AUC-Werte der Modelle, die zusätzlich den hs-CRP-Wert als Prädiktor verwendeten, lagen zwischen 0,65 und 0,815, die Differenzen zwischen beiden Modellen zwischen 0,00 und 0,027. Nur bei vier der sieben Studien war die Differenz der AUC statistisch signifikant. Da nur eines der Prädiktionsmodelle anhand einer weiteren Studienpopulation validiert wurde, ist eine Überschätzung der prädiktiven Wertigkeit und Diskriminationsfähigkeit der Modelle möglich.

**Können hohe oder niedrige hs-CRP-Testergebnisse, das aufgrund von bisher verwendeten Risikoprädiktoren prognostizierte Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse handlungsrelevant (zusätzliche Durchführung oder Unterlassung einer Präventionsmaßnahme) modifizieren?**

Diese Frage kann nicht abschließend geklärt werden, da die klinische Relevanz des o. g. geringfügigen Anstiegs der AUC nur ansatzweise in einer der Studien mittels einer Reklassifikationsanalyse untersucht wurde.

In dieser Studie wurde die Studienpopulation anhand des Prädiktionsmodells ohne CRP in vier Risikokategorien entsprechend von Leitlinien zur kardiovaskulären Risikoprävention eingeteilt: 10-Jahres-Risiko für das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses größer 20 %, 10 bis 20 %, 5 bis

10 % und kleiner 5 %. Der Anteil der Studienpopulation in diesen Kategorien lag bei 0,8 %; 3 %; 8,4 % bzw. 87,9 %. Sie wurde dann anhand der mit dem Modell mit CRP Neuberechneten Risiken neu eingeteilt. In der Studienpopulation mit hohem Risiko wurden 14,4 %, in den beiden mittleren Risikokategorie 18,7 % bzw. 21,3 % der Teilnehmer reklassifiziert, hiervon 15 % in eine höhere Risikokategorie, während sich für die größte Gruppe der Frauen mit niedrigem Risiko fast nichts veränderte (2,1 % reklassifiziert). Zu welchen unterschiedlichen Maßnahmen die Reklassifizierung führen würde, wurde nicht untersucht.

**Führt die Absenkung der hs-CRP-Werte oder die Veränderung der Handlungsstrategie, die durch den hs-CRP-Test eingeleitet wurde, beispielsweise durch präventive oder therapeutische Maßnahmen zur Reduktion von Myokardinfarkten und kardialen Todesfällen?**

Diese Frage kann nicht beantwortet werden, da weder randomisierte, noch nicht-randomisierte Interventionsstudien identifiziert werden konnten, die die Effektivität von Präventionsmaßnahmen, die anhand einer Risikobestimmung allein mit traditionellen Risikofaktoren eingeleitet wurden mit der Effektivität von Präventionsmaßnahmen verglichen, die anhand einer Risikobestimmung mit traditionellen Risikofaktoren und hs-CRP-Wert eingeleitet wurden. Eine entscheidungsanalytische Modellierung untersuchte mittels eines Markov-Modells jedoch die Fragestellung, welchen Zuwachs an Lebenserwartung die folgenden drei Personengruppen vergleichsweise durch eine Statintherapie zu erwarten haben: Personen ohne Hyperlipidämie, aber mit erhöhten hs-CRP-Werten (Gruppe 1), Personen mit erhöhten, behandlungsbedürftigen Cholesterinwerten (Gruppe 2) und Personen ohne auffällige Cholesterin- und hs-CRP-Spiegel (Gruppe 3). Der Zugewinn an Lebenserwartung war bei 58-jährigen Personen mit erhöhtem hs-CRP-, aber normalen Low density lipoprotein (LDL)-Werten und bei Personen mit behandlungsbedürftigen Cholesterinwerten vergleichbar (6,6 Monate vs. 6,7 bei Männern, 6,4 vs. 6,6 bei Frauen), während Personen ohne erhöhte Cholesterin- und hs-CRP-Werte nicht nennenswert profitierten (0,6 Monate bei Männern und Frauen). In Sensitivitätsanalysen hatten die Annahmen zur Häufigkeit von Myokardinfarkten und zur Wirksamkeit der Statintherapie zur Vermeidung von Myokardinfarkten den größten Einfluss auf die Ergebnisse. Sie variierten zwischen 2,5 und 18 Monaten an gewonnener Lebenszeit.

**Ergebnisse zur ökonomischen Bewertung des Einsatzes von hs-CRP**

Die Frage, ob ein CRP-Screening eine kosteneffektive Maßnahme ist, kann nicht beantwortet werden, da zum einen die Effektivität eines zusätzlichen CRP-Screenings noch nicht ausreichend nachgewiesen ist und zum anderen für den deutschen Kontext keinerlei belastbare Kostendaten vorliegen. Zur Frage der Kosten-Effektivität eines hs-CRP-Screenings wurden drei Publikationen mit zwei entscheidungsanalytischen Modellierungen zur Primärprävention mit Statinen nach Stratifizierung der Population anhand eines CRP-Tests gefunden. Im ersten Modell wurde bei der Interventionsstrategie die Annahme getroffen, dass alle asymptomatischen Personen ab 35 Jahren mit hs-CRP getestet würden und bei erhöhtem hs-CRP und grenzwertigem Lipidspiegel eine Statintherapie eingeleitet würde. Verglichen wurde mit der Situation ohne hs-CRP-Screening und Statintherapie gemäß der Leitlinienempfehlung. Mit dem Modell wurde die Kosten-Effektivität in fünf verschiedenen europäischen Ländern, darunter Deutschland für verschiedene Altersgruppen mit 5-Jahres-Zeithorizont aus gesellschaftlicher Perspektive berechnet. Für Deutschland betragen die zusätzlichen Kosten für die hs-CRP-Screeningsstrategie im Vergleich zum Leitlinienstandard für die verschiedenen Altersgruppen zwischen 49.800 Euro (35 bis 44 Jahre) und 8.700 Euro (55 bis 64 Jahre) pro gewonnenem Lebensjahr. Das errechnete Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für die höheren

Altersgruppen liegt in einem in der Regel als kosteneffektiv betrachteten Bereich. Das zweite Modell verglich ein hs-CRP-Screening bei Personen ohne Hyperlipidemie und Statingabe im Fall eines erhöhten hs-CRP-Werts mit der Strategie ohne CRP-Test und ohne Statintherapie im Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems. Eine Kosten-Effektivitäts- und eine Kosten-Nutzwert-Analyse mit lebenslangem Zeithorizont aus gesellschaftlicher Perspektive berechneten zusätzliche Kosten von 52.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr bzw. pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY) für 58-jährige Männer und 96.766 pro Lebensjahr bzw. 102.064 Euro pro QALY für 58-jährige Frauen. Die Sensitivitätsanalysen zeigten, dass sich Screening als zunehmend kosteneffektiv für Männer und Frauen erweist, wenn das 10-Jahres-Risiko für KHK ansteigt, die Kosten der Statintherapie sinken oder sich die Effektivität der Statintherapie erhöht.

## Diskussion

### **Der zusätzliche Beitrag von hs-CRP zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse, adäquate Parameter zu deren Messung und die klinische Relevanz der Ergebnisse**

In den meisten der in diesen Bericht eingeschlossenen Studien waren nach Kontrolle mit den bekannten Risikofaktoren statistisch signifikante Assoziationen zwischen hs-CRP und den kardialen Ereignissen meistens mit einem Risikoschätzer unter 2,0 nachweisbar. Ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC wurde nur in drei Studien berichtet, wobei das Ausmaß des Anstiegs gering zu sein schien. Ein Großteil der Autoren schloss daraus, dass hs-CRP kein klinisch relevanter zusätzlicher Prädiktor sein könne. Es existieren jedoch keine Richtwerte, wann es sich um einen klinisch bedeutsamen Anstieg handelt. Andere Autoren argumentieren hingegen, dass die AUC kein geeignetes Maß sei, um Variablen für Risikoprädiktionsmodelle zu selektieren, weil zum einen anerkannte Risikofaktoren wie LDL bei Hinzufügen zum Risikomodell auch keinen stärkeren Anstieg der AUC vorweisen könnten und generell die Beurteilung der Anpassungsgüte eines Modells nur anhand der Diskriminationsfähigkeit zu kurz greife.

In einer Studie wurde eine Reihe verschiedener anderer Gütemaße für die Modellanpassung verwendet, wobei hier jedoch ebenso unklar ist, wie nun die quantitativen Unterschiede nach dem Hinzufügen von hs-CRP als Prädiktor zum Modell zu bewerten sind. Ob diese Veränderungen klinisch bedeutsam sind, ist unklar. Wenn ein neues Modell die Personen genauer als das vorausgehende in hohe und niedrige Risikokategorien stratifizieren kann, wird die Risikoprädiktion verbessert.

Der Ansatz, der am ehesten eine Vorstellung von der klinischen Bedeutung der Verwendung von hs-CRP als zusätzlichem Prädiktor geben kann, ist deshalb die Reklassifizierung in verschiedene Risikokategorien wie es in einer der Studien getan wurde. Zu welchen unterschiedlichen Maßnahmen die Reklassifizierung führen würde, wurde jedoch nicht untersucht. Da klinische Interventionsstudien fehlen, die die Auswirkung eines hs-CRP-Screenings, der resultierenden Umklassifizierungen und der damit verbundenen Präventionsmaßnahmen auf das Eintreten kardialer Ereignisse untersuchen, können keine Aussagen über die tatsächliche klinische Relevanz getroffen werden.

### **Die Effektivität von hs-CRP als Screeningtest zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse**

Eine entscheidungsanalytische Studie untersuchte die Auswirkung einer Statintherapie auf die Lebenserwartung speziell für asymptomatische Personen mit erhöhtem CRP-, aber normalem LDL-Cholesterinspiegel im Vergleich mit anderen Subgruppen, die eine Statintherapie erhielten. Der Ge-

winn an Lebenserwartung dieser Gruppe war vergleichbar mit dem Zuzugewinn durch die Statintherapie bei Personen mit erhöhtem LDL-Cholesterin. Diese entscheidungsanalytische Modellierung basierte hinsichtlich der Risikoerhöhung für Personen mit erhöhtem CRP-Wert und der Risikoreduktion durch die Statintherapie auf einer einzigen post-hoc-Analyse einer randomisierten klinischen Studie. Dementsprechend sind diese Ergebnisse mit hoher Unsicherheit behaftet und die Modellierung kann nur ein Hinweis darauf sein, dass die Einleitung zusätzlicher Primärpräventionsmaßnahmen wie die einer Statintherapie sinnvoll sein könnte und die Frage, ob ein zusätzliches CRP-Screening aller asymptomatischen Personen oder nur bestimmter Risikogruppen von Vorteil sein könnte, ist sowohl durch entsprechende Modellierungen vor allem aber in randomisierten klinischen Studien zu untersuchen. Die im November 2008 veröffentlichte JUPITER-Studie konnte zwar zeigen, dass eine Statintherapie auch bei asymptomatischen Personen mit normalen LDL- und erhöhten hs-CRP-Werten das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann, eine direkte Untersuchung der klinischen Bedeutung eines zusätzlichen universellen hs-CRP-Screenings fehlt jedoch. Diese Studie erlaubt keine Berechnung des prädiktiven Wertes und wurde deshalb nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen.

#### **Ökonomische Bewertung**

Es konnten keine gesundheitsökonomischen Studien identifiziert werden, die unmittelbar Daten zu Gesundheitseffekten und Kosten eines hs-CRP-Screenings erhoben haben. Bei den drei eingeschlossenen Studien handelt es sich um entscheidungsanalytische Modellierungen, in denen Daten zu den Effekten und Kosten des Screenings bzw. hauptsächlich der anschließend eingeleiteten Statintherapie und zu den Häufigkeiten kardiovaskulärer Ereignisse im Anschluss aus verschiedensten Quellen zugrunde gelegt werden. Die Qualität der Ergebnisse der Modellierungen hängen damit entscheidend von der Validität der verwendeten Quellen und der Adäquatheit der getroffenen Annahmen ab. Ein zentraler Punkt in der Frage der Effektivität bzw. Kosten-Effektivität eines hs-CRP-Screenings ist, ob überhaupt eine Therapie für die durch das Screening identifizierten Personen vorhanden ist, die die patientenrelevanten Erkrankungs- oder Todesfälle reduzieren kann. Nur in einem der entscheidungsanalytischen Modelle wurde die post-hoc-Analyse zu hs-CRP der Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS-Studie) verwendet, das andere Modell benutzte weniger adäquate Daten. Die Kostendaten, die zur Analyse der Kosten-Effektivität herangezogen wurden, bezogen sich entweder nicht auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems oder waren intransparent, unvollständig und veraltet. Neue Effektdaten zur Wirksamkeit der Statintherapie bei erhöhten hs-CRP-Werten liegen seit November 2008 durch die JUPITER-Studie vor. Deshalb kann der angenommene Behandlungseffekt durch Statine in dieser Population als bestätigt angesehen werden. Kostendaten für die auftretenden Ereignisse und diagnostischen sowie therapeutischen Maßnahmen, die bei einem Screening in Deutschland anfallen würden, müssten erhoben werden.

#### **Schlussfolgerung**

Es liegt keine ausreichende Evidenz dafür vor, dass bei der globalen Risikobestimmung für eine KHK oder kardiovaskuläre Erkrankung zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel, Blutdruck eine Bestimmung der hs-CRP-Werte vorgenommen werden sollte.

Eine zusätzliche Bestimmung des hs-CRP-Wertes erhöht die inkrementelle prädiktive Wertigkeit der Risikovorhersage. Ob diese Erhöhung klinisch

relevant ist, so dass daraus eine Verminderung der kardialen Morbidität und Mortalität resultiert, ist nicht abschließend geklärt. Eine Unterstützung der Entscheidung, ob eine zusätzliche Statintherapie zur Primärprävention durchgeführt werden soll, durch eine Bestimmung des hs-CRP-Wertes erscheint grundsätzlich am ehesten bei Personen mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko (5 bis 20 % in zehn Jahren) klinisch relevant. Der Nachweis allein, dass eine Statintherapie bei asymptomatischen Personen mit normalen Lipid-, aber erhöhten hs-CRP-Spiegeln das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann, ist nicht ausreichend, um einen zusätzlichen klinischen Nutzen eines hs-CRP-Screenings zu belegen.

Die Frage der Kosten-Effektivität eines generellen oder auch auf die Personen mit normalen Lipidspiegeln begrenzten hs-CRP-Screenings ist derzeit ungeklärt. Zum einen ist die zusätzliche Effektivität des Screenings selbst noch nicht abschließend geklärt, zum anderen aber fehlen hinreichend aktuell erhobene Kostendaten für Deutschland. Um die Frage der Kosten-Effektivität zu klären, muss auch untersucht werden, wie viele Personen von einem solchen Screening betroffen wären, d. h. Daten zur Verteilung von hs-CRP- und Lipidspiegeln in der deutschen Bevölkerung müssten erhoben, bzw. soweit dies bereits in populationsbezogenen deutschen Beobachtungsstudien zu Risikofaktoren für die KHK geschehen ist, publiziert werden.