

Die ESTHER-Studie: Aktuelle Erkenntnisse zu chronischen Erkrankungen im Alter

Heiko Müller¹, Carolin Gellert¹, Kai-Uwe Saum¹, Ben Schöttker¹, Christa Stegmaier², Bernd Holleczek², Hermann Brenner¹

Beginn und Verlauf der ESTHER-Studie

Im Jahr 2000 startete im gesamten Saarland die bevölkerungsbezogene Kohortenstudie ESTHER. Dabei handelt es sich um ein bundesweit einzigartiges Projekt, das die Epidemiologie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung untersucht. Das Ziel der Studie ist es, Prävention, Früherkennung und Behandlung chronischer Erkrankungen (wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Diabetes u.a.) zu verbessern. Weit mehr als 400 Arztpraxen engagierten sich bei der Rekrutierung der Teilnehmer für diese Studie, die gemeinsam vom Deutschen Krebsforschungszentrum (Abteilung für Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Hermann Brenner) und der Gesundheitsberichterstattung Saarland – Krebsregister, Saarbrücken (Leiterin: Christa Stegmaier) am Ministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie durchgeführt wird.

Zurzeit findet die 11-Jahres-Nachbefragung statt, nachdem bereits Nachbefragungen nach zwei, fünf und acht Jahren durchgeführt wurden. Parallel dazu laufen schon die Planungen für die im Jahr 2014 anstehende 14-Jahres-Nachbefragung der ESTHER-Studie. Diese breite Datenbasis macht die ESTHER-Studie zu einer besonders wertvollen Studie für die Erforschung chronischer Alterserkrankungen.

Der Risikofaktor Rauchen im Alter

Rauchen erhöht das Risiko für eine Vielzahl von chronischen Erkrankungen, wie kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) und Krebs (z. B. Lungenkrebs, Krebs des

Kategorie	Risikoerhöhung	Risiko-Vorverlagerung
<i>Rauchstatus</i>		
Nichtraucher	Referenzgruppe	Referenzgruppe
Ex-Raucher	33 %	3,3 Jahre
Raucher	153 %	10,7 Jahre
<i>Anzahl Zigaretten pro Tag</i>		
Nichtraucher	Referenzgruppe	Referenzgruppe
1-10 Zigaretten	86 %	6,5 Jahre
11-20 Zigaretten	183 %	11,0 Jahre
>20 Zigaretten	291 %	14,4 Jahre

Tabelle 1: Assoziation von Rauchen und Mortalität

Hals-, Mund- und Rachenraums, Darmkrebs). Daher ist Rauchen ein wichtiger Risikofaktor für die häufigsten Todesursachen und somit auch für die Gesamtsterblichkeit.

In Untersuchungen an einer Untergruppe von Teilnehmern der ESTHER-Studie, die bei Studienbeginn 60 Jahre und älter waren, zeigte sich bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine um 153% erhöhte Mortalität (1). Außerdem konnte eine Risiko-Vorverlagerung von 10,7 Jahren festgestellt werden, was bedeutet, dass ein 60-jähriger Raucher bereits das gleiche Sterberisiko hat, wie ein fast 71-jähriger Nichtraucher. Ex-Raucher zeigten im Vergleich mit Nichtrauchern eine zwar deutlich geringere, aber dennoch substantielle Erhöhung der Mortalität sowie eine Vorverlagerung des Sterberisikos um 3,3 Jahre (s. Tab. 1). In der durchgeführten Untersuchung wurde außerdem eine starke Dosis-Wirkungs-Beziehung für die momentane Rauchmenge gefunden. Je höher die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten, desto höher ist die Mortalität und die damit verbundene Vorverlagerung der Sterberisiken von Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern.

Kategorie	Risikoerhöhung	Risiko-Vorverlagerung
<i>Rauchstatus</i>		
Nichtraucher	Referenzgruppe	Referenzgruppe
Ex-Raucher	3 %	0,7 Jahre
Raucher	125 %	19,3 Jahre
<i>Anzahl Zigaretten pro Tag</i>		
Nichtraucher	Referenzgruppe	Referenzgruppe
1-10 Zigaretten	63 %	8,1 Jahre
11-20 Zigaretten	158 %	15,9 Jahre
>20 Zigaretten	251 %	20,8 Jahre

Tabelle 2: Assoziation von Rauchen und Herzinfarkt

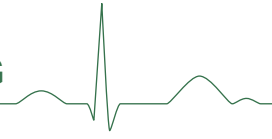
Kategorie	Risikoerhöhung	Risiko-Vorverlagerung
<i>Rauchstatus</i>		
Nichtraucher	Referenzgruppe	Referenzgruppe
Ex-Raucher	9 %	1,2 Jahre
Raucher	111 %	9,8 Jahre
<i>Anzahl Zigaretten pro Tag</i>		
Nichtraucher	Referenzgruppe	Referenzgruppe
1-10 Zigaretten	104 %	9,2 Jahre
11-20 Zigaretten	98 %	8,8 Jahre
>20 Zigaretten	141 %	11,3 Jahre

Tabelle 3: Assoziation von Rauchen und Schlaganfall

Untersuchungen zum Einfluss des Rauchens auf das Auftreten eines ersten Herzinfarkts oder eines ersten Schlaganfalls anhand von allen Teilnehmern der ESTHER-Studie ergaben ein jeweils deutlich erhöhtes Risiko für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern sowohl für Herzinfarkt als auch Schlaganfall (2).

¹ Abt. Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

² Epidemiologisches Krebsregister des Saarlandes, Saarbrücken



Es wurde eine massive Vorverlagerung des Herzinfarkt-Risikos in jüngere Lebensalter von fast 20 Jahren gefunden (s. Tab. 2 und Tab. 3). Ein Raucher hat also bereits im Alter von beispielsweise 55 Jahren das gleiche Herzinfarktrisiko wie ein fast 75-jähriger Nichtraucher. Beim Schlaganfall lag die Risiko-Vorverlagerung für Raucher bei fast 10 Jahren. Dass sich ein Rauchstopp auch im höheren Alter lohnt, zeigen die um ein Wesentliches reduzierten Risiken von Ex-Rauchern.

So liegt das Herzinfarktrisiko von Ex-Rauchern fast auf dem Niveau von Nichtrauchern und ihr Schlaganfallrisiko ist ebenfalls nur geringfügig erhöht. Erneut konnten auch starke Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen der Menge der täglich gerauchten Zigaretten und dem Risiko für Herzinfarkt bzw. Schlaganfall festgestellt werden. Sehr starke Raucher von mehr als 20 Zigaretten am Tag zeigen eine Risiko-Vorverlagerung von mehr als 20 Jahren für Herzinfarkt und von mehr als 11 Jahren für Schlaganfall, wenn man sie mit Nichtrauchern vergleicht.

Das Rauchen bleibt somit auch im höheren Alter ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und vorzeitigen Tod. Viele ältere Raucher gehen fälschlicherweise davon aus, dass es für sie ohnehin zu spät sei, um von einem Rauchstopp zu profitieren. Dem muss klar widersprochen werden, es lohnt sich in jedem Alter, mit dem Rauchen aufzuhören.

Gebrechlichkeit im Alter

Die Inzidenz von Gebrechlichkeit steigt mit dem Alter an und tritt mit zunehmend alternder Bevölkerung häufiger auf. Studien haben gezeigt, dass ab 65 Jahren zwischen 3% und 7% der Menschen gebrechlich sind. Ab 80 Jahren steigt der Anteil bereits auf über 20% an. Bisher ist auch bekannt, dass gebrechliche Menschen ein erhöhtes Risiko für Stürze, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Tod haben. In der 8-Jahres-Nacherhebung der ESTHER-Studie wurde die Prävalenz der Gebrechlichkeit mit einem international anerkannten Erhebungsinstrument (Frailty Index nach Fried et al.) erfasst und ausgewertet (3). Die Prävalenz der Gebrechlichkeit für alle Studienteilnehmer lag bei 8,9% (Tab. 4). Frauen waren mit 11,4% stärker betroffen als Männer (6,2%). Insgesamt waren mehr als die Hälfte (58,0%) der Teilnehmer in einer Vorstufe der Gebrechlichkeit. Ein Drittel der Studienteilnehmer war nicht gebrechlich.

Gebrechlichkeit	Insgesamt	Frauen	Männer
Nicht gebrechlich, %	33,1	27,3	39,5
Vorstufe von Gebrechlichkeit, %	58,0	61,3	54,3
Gebrechlich, %	8,9	11,4	6,2

Tabelle 4: Prävalenz von Gebrechlichkeit (nach Fried et al.)

In Abbildung 1 sind die Häufigkeiten der Gebrechlichkeit in den einzelnen Altersgruppen abgebildet. Insgesamt stieg Gebrechlichkeit mit dem Alter zunehmend an. In der jüngsten Altersgruppe waren 4,0% gebrechlich, in der ältesten waren es 22,4%. Insgesamt stieg die Prävalenz der Gebrechlichkeit bei

Frauen im hohen Alter stärker an als bei Männern und erreichte mit 31,5% in der Altersgruppe mit ≥80 Jahren den höchsten Wert.

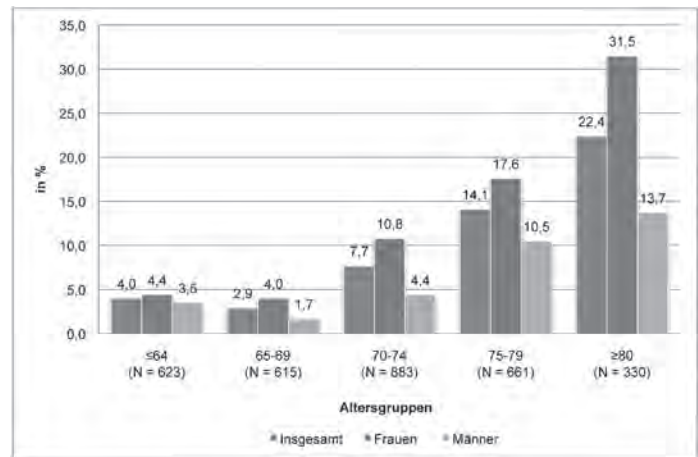


Abbildung 1: Gebrechlichkeit nach Altersgruppen und Geschlecht

Die Häufigkeit von Gebrechlichkeit in der ESTHER-Studie befindet sich mit 8,9% im Mittelfeld beim Vergleich mit Studien ähnlicher Alterszusammensetzung aus anderen Ländern. Studien aus südeuropäischen Ländern weisen höhere Häufigkeiten auf, nordeuropäische Vergleichsstudien zeigten ähnliche Werte wie die ESTHER-Studie. Der stärkere Anstieg der Prävalenz der Gebrechlichkeit mit dem Alter beim weiblichen Geschlecht wurde auch in anderen Studien beobachtet und wird durch die vorliegenden Ergebnisse weiter gestützt. Die Ergebnisse aus der 8-Jahres-Nacherhebung sind die ersten Häufigkeitsdaten zu Gebrechlichkeit aus einer großen Alterskohorte in Deutschland.

Vitamin D und Mortalität

Vitamin D sollte eher als Hormon denn als Vitamin angesehen werden, da der Körper es unter Sonnenlichteinfluss selbst herstellen kann. Trotz dieser Eigensynthese sind die Blut-Vitamin D-Spiegel in Deutschland eher niedrig. Dies liegt vor allem an der geringen Menge UV-B-Licht, die Deutschland in der „dunklen“ Jahreszeit erreicht. Bei den Teilnehmern der ESTHER-Studie war die Häufigkeit eines niedrigen Blut-Vitamin D-Spiegels im Winter besonders groß. Im Januar wiesen beispielsweise 24 % einen sehr niedrigen Vitamin D-Spiegel (Definition: <30 nmol/L Serum-25-hydroxyvitamin-D-Spiegel) und 71% einen niedrigen Vitamin D-Spiegel (Definition: <50 nmol/L) auf. Im Vergleich hierzu lag der Anteil der ESTHER-Teilnehmer mit sehr niedrigen Vitamin D-Werten im Juli nur bei 6 % und der Anteil der Teilnehmer mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel bei 41% (Abb. 2).

Niedrige Vitamin D-Spiegel sind seit langem als Risikofaktor für Osteoporose bekannt. Neuere Studien lassen vermuten, dass Vitamin D aufgrund seiner Hormonwirkung auch Auswirkungen auf andere chronische Erkrankungen, wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Krebs, Infektionen und Autoimmunerkrankungen haben könnte. Wenn dem so wäre, müsste die

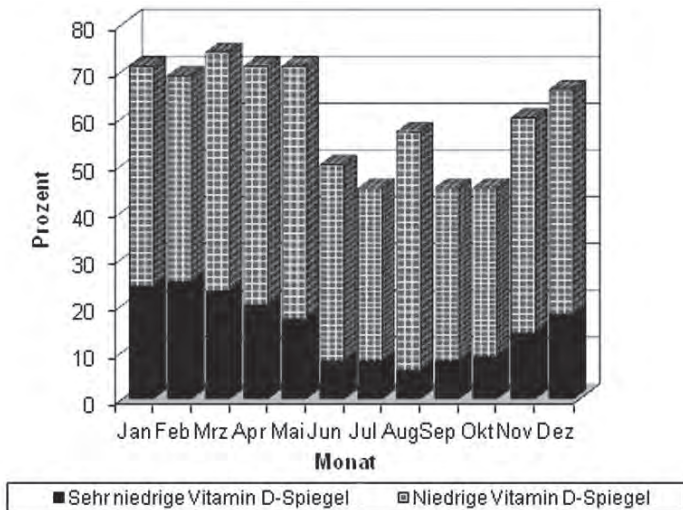


Abbildung 2: Häufigkeit eines sehr niedrigen oder niedrigen Vitamin D-Spiegels

Vitamin D-Versorgung auch einen Effekt auf die Gesamtsterblichkeit einer bevölkerungsbezogenen Kohorte haben. Dieser Frage wurde in der ESTHER-Studie nachgegangen (4).

In der Tat war die Sterblichkeit bei Probanden mit sehr niedrigen bzw. niedrigen Vitamin D-Spiegeln statistisch signifikant höher als bei Probanden mit höheren Vitamin D-Spiegeln. Nach Berücksichtigung aller Störfaktoren, wie beispielsweise der jahreszeitabhängigen Schwankung der Vitamin D-Spiegel, war das Risiko in den nächsten acht Jahren zu sterben bei Probanden mit sehr niedrigen Vitamin D-Werten 1,7-fach und bei Probanden mit niedrigen Vitamin D-Werten 1,2-fach erhöht. Mit Blick auf die zugrunde liegenden Todesursachen zeigte sich in der ESTHER-Studie, dass das Risiko an einer respiratorischen Todesursache zu versterben für Probanden mit sehr niedrigen Vitamin D-Werten besonders erhöht (2,5-faches Sterberisiko) war. Ebenfalls erhöht war das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen (1,4-fach) oder Krebs (1,4-fach) zu sterben.

Sollte deshalb eine prophylaktische Vitamin D-Präparat-Einnahme empfohlen werden? Diese Frage wird weiterhin in der Literatur kontrovers diskutiert, denn viele randomisierte kontrollierte Studien, die den Effekt der Vitamin D-Einnahme auf die Sterblichkeit untersuchten, zeigten keinen Effekt oder nur kleine Effekte. Die Ergebnisse der ESTHER-Studie zeigen jedoch,

dass sich dieser Forschungsaufwand zum Vitamin D durchaus lohnen könnte, da niedrige Vitamin D-Spiegel in Deutschland sehr häufig sind. Bis weitere Erkenntnisse zur Vitamin D-Supplementation vorliegen ist eine wohl-dosierte Sonnenlichtexposition in den sonnigeren Monaten des Jahres, die beste Möglichkeit eine adäquate Vitamin D-Versorgung des Körpers sicherzustellen, da sich der Bedarf an Vitamin D über Nahrungsmittel allein meist nicht decken lässt. Die Sonnenlichtexposition sollte – auch in Abhängigkeit vom Hauttyp – jedoch in einem Maß erfolgen, das das Hautkrebsrisiko nicht erhöht.

Danksagung

Nach mehr als zehn Jahren sind viele wichtige und spannende Erkenntnisse auf dem Gebiet der chronischen Alterserkrankungen mit Daten der ESTHER-Studie ermöglicht worden. Auf diesem Wege möchten wir uns sehr herzlich bei Ihnen – den saarländischen Ärztinnen und Ärzten – für ihre nun schon mehr als zehn Jahre währende wertvolle Unterstützung der ESTHER-Studie bedanken. Ohne diese beispielhafte Kooperation wäre eine so umfassende Studie zur Erforschung chronischer Alterserkrankungen nicht vorstellbar gewesen.

Literatur

1. Gellert C, Schöttker B, Holleczeck B, Stegmaier C, Müller H, Brenner H. Using rate advancement periods for communicating the benefits of quitting to older smokers. *Tobacco Control* 2013 (im Druck).
2. Gellert C, Schöttker B, Müller H, Holleczeck B, Brenner H. Impact of smoking and quitting on cardiovascular outcomes and risk advancement periods among older adults. *European Journal of Epidemiology* 2013 (im Druck).
3. Saum K-U, Müller H, Stegmaier C, Hauer K, Raum E, Brenner H. Development and evaluation of a modification of the Fried frailty criteria using population-independent cutpoints. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012; 60: 2110-2115.
4. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle L, Perna L, Müller H, Holleczeck B, Brenner H. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D levels with all-cause, cardiovascular, cancer and respiratory disease mortality in a large cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2013 (im Druck).