

Evidenzreport zur DEGAM-Leitlinie Nr.

„Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“

Stand: 04. Juni 2015

Inhalt

1 Systematisches Leitlinienreview	4
1.1 Vorgehen	4
1.2 Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien zum kardiovaskulären Risikoassessment und –management	4
1.3 Leitlinienselektion.....	9
1.4 Evidenztabelle der evaluierten Leitlinien	15
LiteraturLiterature Cited.....	53
2 Identifizierte Schlüsselfragen.....	55
3 Suchstrategien, Evidenzbericht und Evidenztabelle zu systematischen Reviews, Metaanalysen und Primärstudien hinsichtlich der Schlüsselfragen	56
3.1 Verhaltensorientierte Beratung.....	56
3.1.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche.....	56
3.1.2 Ergebnisse	58
3.1.2.1 Suche.....	58
3.1.2.3 Zusammenfassung Rechercheergebnisse:	60
3.1.2.4 Evidenztabelle.....	65
3.1.2.5 Anhang.....	83
3.2 Ernährung	84
3.2.1 Mediterrane Ernährung / mediterrane Diät	84
3.2.1.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche	84
3.2.1.2 Ergebnisse	86
3.2.1.3 Literatur.....	97
3.2.2 Vitamine.....	99
3.2.2.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche	99
3.2.2.2 Ergebnisse	101
3.2.2.3 Literatur.....	116
3.3 Diabetes mellitus als Risikofaktor.....	117
3.3.1 Typ-2-Diabetes.....	117

3.3.1.1	Fragestellung und systematische Literaturrecherche:	117
3.3.1.2	Ergebnisse	118
3.3.3	Typ-1-Diabetes.....	126
3.3.3.1	Fragestellung und systematische Literaturrecherche	126
3.3.3.2	Ergebnisse	128
3.3.4	Literatur.....	130
3.4	Weitere Risikofaktoren.....	148
3.4.1	Fragestellungen und systematische Literaturrecherche.....	149
3.4.2	Ergebnisse	153
3.4.2.1	Suche.....	153
3.4.2.2	Zusammenfassende Ergebnisse	158
3.4.2.3	Evidenztabelle.....	173
Literatur	203
3.5	Senkung des Blutdrucks mit Hilfe von Akupunktur	210
3.5.1	Fragestellung und systematische Literaturrecherche.....	210
3.5.2	Ergebnisse	212
3.5.2.1	Suche.....	212
3.5.2.2	Zusammenfassende Ergebnisse	214
3.5.3	Literatur.....	225
3.6	Cholesterinsenkende Therapien	228
3.6.1	Fragestellung und systematische Literaturrecherche	228
3.6.2	Ergebnisse	232
3.6.2.1	Suche.....	232
3.6.2.2	Zusammenfassende Ergebnisse	233
3.7	Rauchen	274
3.7.1	Fragestellung und systematische Suche	274
3.7.2	Ergebnisse	274

1 Systematisches Leitlinienreview

1.1 Vorgehen

1.2 Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien zum kardiovaskulären Risikoassessment und –management

Ausgangspunkt der Leitlinienrecherche war der 2010 von *Ferret* publizierte Review „Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: Which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check?“.(1) In diesem Review waren 27 Leitlinien aufgeführt. In die Leitlinienentwicklung wurden diejenigen LL eingeschlossen, die ab 2007 veröffentlicht worden waren und deren zentrale Zielsetzung in Empfehlungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bestand. Es wurden insgesamt 14 Leitlinien eingeschlossen. Die eingeschlossenen Leitlinien gibt die folgende Tabelle wieder.

Tabelle 1: Einschluss von Leitlinien aus dem Review von Ferret et al (markiert)

Table 1. Characteristics of 27 Guidelines and 32 Recommendations				
Guidelines by Medical Condition, y	Organization Responsible for Guideline Development	Country Applied	AGREE Rigor Score, %	Conflicts of Interest
Total cardiovascular risk				
01 NICE, ¹⁹ 2008	National Institute for Health and Clinical Excellence	United Kingdom	98	EI, SCI
02 SIGN, ¹⁸ 2007	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	United Kingdom	83	
03 AHA1, ¹⁷ 2007	American Heart Association	United States	76	SCI ^{a,b}
AHA2, ¹⁷ 2006	American Heart Association and American Stroke Association	United States	71	SCI ^a
NZGG, ¹⁹ 2003	New Zealand Guidelines Group	New Zealand	67	EI, FPO, SCI ^a
04 WHO, ²⁰ 2007	World Health Organization	International	60	
05 ESC1, ²¹ 2007	European Society of Cardiology	Europe	55	
CCS, ²² 2006	Canadian Cardiovascular Society	Canada	50	EI, SCI ^a
NHF1, ²³ 2005	National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand	Australia	43	SCI ^a
JBS, ²⁴ 2005	Joint British Societies	United Kingdom	19	
ACS, ²⁵ 2004	American Cancer Society, American Diabetes Association, and American Heart Association	United States	14	
06 ESC2, ²⁶ 2007	European Society of Cardiology	Europe	14	SCI ^a
Dyslipidemia				
07 USPSTF1, ²⁷ 2008	US Preventive Services Task Force	United States	95	EI
NHLBI, ²⁸ 2002 (updated 2004)	National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health; and US Department of Health and Human Services	United States	50	
NHF2, ²⁹ 2001 (still valid 2009)	National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand	Australia	45	
ACS, ²⁵ 2004	American Cancer Society, American Diabetes Association, and American Heart Association	United States	14	
Hypertension				
08 USPSTF2, ³⁰ 2007	US Preventive Services Task Force	United States	81	EI, SCI
AHA2, ¹⁷ 2006	American Heart Association and American Stroke Association	United States	71	SCI ^a
BHS, ³¹ 2004	British Hypertension Society	United Kingdom	24	
ACS, ²⁵ 2004	American Cancer Society, American Diabetes Association, and American Heart Association	United States	14	
Dysglycemia				
09 USPSTF3, ³² 2008	US Preventive Services Task Force	United States	95	EI, SCI
NHMRC, ³³ 2001 (updated 2005)	National Health and Medical Research Council	Australia	79	FPO
10 ESC3, ³⁴ 2007	European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes	Europe	74	
11 CDA, ³⁵ 2008	Canadian Diabetes Association	Canada	74	EI, FIP, SCI ^{a,b}
CTF, ³⁶ 2005	Canadian Task Force on Preventive Health Care	Canada	69	SCI ^a
12 AACE, ³⁷ 2007	American Association of Clinical Endocrinologists	United States	50	SCI ^a
CCS, ²² 2006	Canadian Cardiovascular Society	Canada	50	EI, SCI ^a
IDF1, ³⁸ 2005	International Diabetes Federation	International	48	FIP, SCI ^a
13 IDF2, ³⁹ 2007	International Diabetes Federation	International	24	EI, FIP, SCI ^a
14 ADA, ⁴⁰ 2009	American Diabetes Association	United States	17	SCI ^a
ACS, ²⁵ 2004	American Cancer Society, American Diabetes Association, and American Heart Association	United States	14	
DUK, ⁴¹ 2006	Diabetes UK	United Kingdom	10	

Abbreviations: AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation; EI, editorial independence declared; FIP, funding by industrial partner reported; FPO, funding by external public organization reported; SCI, statement about conflicts of interest of group members present.

^aRelationship with industry is reported by any group member.

^bA group member is reported recused when a relevant area is under discussion.

In Anlehnung an die Suchstrategie von Ferket wurde im April 2011 eine Leitlinienrecherche in Medline für den Zeitraum von 2009-2011 durchgeführt, bei der 3 weitere Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention identifiziert und zwei davon eingeschlossen wurden. Die Suchstrategie ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Suchstrategie der Leitlinienrecherche

Interventions regarding the health check content		Terms for conditions that could define high risk for CVD and CVD outcomes that should be prevented		Publication types and title words that cover clinical practice guidelines
<p style="text-align: center;">OR</p> <p>risk assessment, MeSH + keyword</p> <p>screening, keyword, [MeSH “Mass Screening”</p> <p>early detection, keyword, [MeSH “early diagnosis]</p> <p>early diagnosis, MeSH + keyword</p> <p>early intervention, keyword, [MeSH “early intervention (education)”]</p> <p>periodic evaluation, keyword</p> <p>periodic examination; keyword</p> <p>periodic check-up, keyword</p> <p>prevention, keyword</p> <p>[MeSH: “primary prevention”</p> <p>“secondary prevention”</p> <p>“tertiary prevention”</p> <p>“Centers for Disease Control and Prevention”]</p> <p>risk management, MeSH + keyword</p>	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">N</p> <p style="text-align: center;">D</p>	<p style="text-align: center;">OR</p> <p>arteriosclerosis, MeSH + keyword</p> <p>atherosclerosis, MeSH + keyword</p> <p>hypertension, MeSH + keyword</p> <p>hyperlipidemia, keyword, [MeSH “hyperlidemias”]</p> <p>diabetes, keyword, [MeSH “diabetes mellitus”</p> <p style="text-align: center;">diabetes mellitus type 2]</p> <p>cardiovascular disease, keyword, [MeSH “cardiovascular diseases”]</p> <p>coronary heart disease, keyword, [MeSH “coronary disease”]</p> <p>cerebrovascular disease, keyword, [MeSH “Cerebrovascular disorders”</p> <p style="text-align: center;">“Brain Ischemia”</p> <p style="text-align: center;">“Stroke”</p> <p style="text-align: center;">“Brain Infarction”]</p> <p>Peripheral vascular disease, keyword, [MeSH “peripheral vascular diseases”]</p> <p>heart failure, MeSH + keyword</p> <p>aortic aneurysm, MeSH + keyword</p>	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">N</p> <p style="text-align: center;">D</p>	<p style="text-align: center;">OR</p> <p>practice guideline, MeSH + keyword</p> <p>guideline, MeSH + keyword</p> <p>guidance, keyword</p> <p>standards, keyword</p> <p>statement, keyword</p> <p>position paper, keyword</p> <p>position stand, keyword</p> <p>recommendation, keyword</p> <p>consensus MeSH + keyword</p>

Ergebnis:

- 1292 Treffer
- 3 identifizierte Leitlinien (die eingeschlossenen Leitlinien sind gelb markiert):
 - 20_ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults (2010). (2)
 - 21_CHEP Recommendations for the Management of Hypertension (2010) (3, 4)
 - 22_A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes (2010) (keine LL) (5)

Ferner wurde In Leitliniendatenbanken mit den folgenden Suchwörtern recherchiert:

- Suchwörter: ‚Cardiovascular‘, ‚Cardiovascular diseases‘, ‚Cardiovascular prevention‘; ‚Cardiovascular risk assessment‘

Verzeichnis besuchter Internetadressen (eingeschlossene Leitlinien sind gelb markiert):

Abkürzung, Name und Internetadresse der Organisation - deutsche Organisationen

- ÄZQ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, <http://www.aezq.de>→5
 - 23_Deutsche Adipositas-Gesellschaft: Prävention und Therapie der Adipositas (2007) (6)
 - 24_Deutsche Hochdruckliga: LEITLINIEN ZUR BEHANDLUNG DER ARTERIELLEN HYPERTONIE (2008) (7)
 - 25_NVL Chronische KHK (2011)
 - 26_DGPR: Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen (2007) (andere Zielgruppe)
 - 27_DDG: Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus (2006) (andere Zielgruppe)
- AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/qs/qs_list.htm →5
 - 23, 24, 25, 27
 - 28_DEGAM: Schlaganfall_2006 (8)
- DAHTA@DIMDI Deutsches Institut für Dokumentation und Information, <http://www.dimdi.de>
→ 0
- DEGAM Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, <http://www.degam.de/> (s.o.)
- DGIM Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V., <http://www.dgim.de/> → 0
- DGK Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, <http://www.dgk.org/> → 1
 - 29_DGK: Risikoadjustierte Prävention von Herz-und Kreislauferkrankungen (2007) (9)

Abkürzung Name und Herkunftsland der Institution, Internet-Adresse - internationale Organisationen

- NGC National Guideline Clearinghouse (Organisation der AHQR, USA), <http://www.guideline.gov> → 10
 - 30_ICSI: Preventive Services for adults (2010) (enthalten in 31)
 - 31_Primary prevention of chronic disease risk factors (2010) (10)
 - 32_USPSTF Using nontraditional risk factors (2009) (11)
 - 33_MQIC Medical Management of Adults with Hypertension (2009) (one page summary of other guidelines)
 - 34_MQIC Screening and Management of Hypercholesterolemia (2009) (one page summary of other guidelines)
 - 35_USPSTF Aspirin for the Prevention of Cardiovascular disease (2009) (12)
 - 36_UMHS Secondary prevention of Coronary Artery Disease (2009) (andere Zielgruppe)
 - 37_UMHS Screening and Management of Lipids (2009)
 - 38_SOGC Cardiovascular Disease. In Menopause and osteoporosis (2009)
 - 39_NACB Emerging biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke (2009) (13)
- GIN Guideline International Network, <http://www.g-i-n.net> →4
 - 31, 35, 36, 39
- ACC American College of Cardiology, <http://www.acc.org> → 1
 - 40_AHA Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of CVD in women (2011) (14)
- AHFMR Alberta Heritage Foundation for Medical Research (Kanada), <http://www.ahfmr.ab.ca/> → 0
- AHRQ [AHCPR] Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.ahrq.gov> → NGC
- AMA Alberta Medical Association (Kanada), <http://www.albertadoctors.org/> → 0
- CCOHTA Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (Kanada), <http://www.ccohta.ca/> → 0
- CDHSH Commonwealth Department of Human Services and Health (Australien), www.health.gov.au → 0
- CEDIT Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (Frankreich), http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html → 0
- CTFPHC Canadian Task Force on Preventive Health Care (Kanada), <http://www.ctfphc.org/> → 0
- NZGG New Zealand Guideline Group (Neuseeland), <http://nzgg.org.nz> →0

2.3: Handsuche:

- 41_NHG-Standaard Het Preveentie Consult module Cardiometabol (2011) (Sprache, keine Angabe von Evidenzlevel und Empfehlungsgrad)

- o 42_LL Gruppe Hessen: Hypertonie (2010) (15)
- o 43_CCS: Canadian Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult (2009) (16)

Final resultierten aus der Leitlinienrecherche insgesamt 30 Leitlinien:

1. NICE→2008→update 2010: Lipid modification
2. SIGN → 2007: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease
3. AHA → 2007: Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women.
4. WHO → 2007: Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk
5. ESC 1 → 2007: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
6. ESC 2 → 2007: Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists
7. USPSTF 1 → 2008: Screening for Lipid Disorders in Adults
8. USPSTF 2 → 2007: Screening for High Blood Pressure: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement
9. USPSTF 3 → 2008: Screening for Type 2 Diabetes Mellitus in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement
10. ESC 3 → 2007: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases
11. CDA → 2008: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada
12. AACE → 2007: Medical Guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus
13. International Diabetes Federation→2007: A consensus on Type 2 diabetes prevention
14. ADA→2009: Standards of Medical Care in Diabetes
15. ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults (2010)
16. CHEP Recommendations for the Management of Hypertension (2010)
17. Deutsche Adipositas-Gesellschaft: Prävention und Therapie der Adipositas (2007)
18. Deutsche Hochdruckliga: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie (2008)
19. NVL Chronische KHK (2011)
20. DEGAM: Schlaganfall_2006
21. DGK: Risikoadjustierte Prävention von Herz-und Kreislauferkrankungen (2007)
22. ICSI: Primary prevention of chronic disease risk factors (2010)
23. USPSTF Using nontraditional risk factors (2009)
24. USPSTF Aspirin for the Prevention of Cardiovascular disease (2009)
25. UMHS Screening and Management of Lipids (2009)
26. SOGC Cardiovascular Disease. In Menopause and osteoporosis (2009)
27. NACB Emerging biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke (2009)
28. AHA Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of CVD in women (2011)
29. LL Gruppe Hessen Hypertonie (2010)
30. CCS: Diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of CVD_(2009)

1.3 Leitlinienselektion

Die folgende Tabelle listet alle bei der Suche identifizierten Leitlinien auf. Die Autorengruppe beschloss nur solche LL einzubeziehen, die die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ausdrücklich als Zielsetzung bearbeiten.

Autoren / Hrsg.	Titel der Leitlinie	Zielsetzung / Bemerkung	Empfehlung
1 NICE	Lipid modification Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease	<p>“This guideline offers best practice advice on the care of adults at high risk of developing CVD or with established CVD.”</p> <p>“This guideline gives recommendations to clinicians and other groups listed in 2.5.1, about lifestyle modification, drug therapy, patient information and the communication of patient risk assessment and information surrounding lipid modification for primary and secondary prevention of CVD.”</p>	JA
2 SIGN	Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease A national clinical guideline	<p>“This guideline deals with both primary prevention, defined as the potential for intervention prior to the disease presenting through a specified event, and secondary prevention, defined as the potential for intervention after an event has occurred. The guideline group have tried to consider cardiovascular disease as a continuum from the pre-clinical to the end stage disease, potentially offering different opportunities to intervene, both prior to, and after an event, so creating the potential to alter the outcome of the disease process. The group believes that it is more relevant to consider an individual in terms of whether they have a high or low risk of CVD rather than in terms of primary or secondary prevention.”</p>	JA
3 AHA	Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update	<p>“These guidelines cover the primary and secondary prevention of chronic atherosclerotic vascular diseases.”</p>	Nein, da keine zusätzlichen (gender-spez.) Empfehl.

4 WHO	Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk	"This publication provides guidance on reducing disability and premature deaths from coronary heart disease, cerebrovascular disease and peripheral vascular disease in people at high risk, who have not yet experienced a cardiovascular event."	JA
5 ESC 1	European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice	"The European Heart Health Charter advocates the development and implementation of comprehensive health strategies, measures and policies at European, national, regional and local level that promote cardiovascular health and prevent cardiovascular disease. These guidelines aim to assist physicians and other health professionals to fulfil their role in this endeavour, particularly with regard to achieving effective preventive measures in day-to-day clinical practice."	JA
6 ESC 2	Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists	<i>Consensus statement, keine Leitlinie</i>	Nein
7 US Preventive Services Task Force 1	Screening for Lipid Disorders in Adults	<i>Recommendation Statement</i>	JA
8 US Preventive Services Task Force 2	Screening for High Blood Pressure: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement	<i>Recommendation Statement</i> The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recommends screening for high blood pressure in adults age 18 years and older.	JA
9 US Preventive Services Task Force 3	Screening for Type 2 Diabetes Mellitus in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement	<i>Recommendation Statement</i> Screen for type 2 diabetes in asymptomatic adults with sustained blood pressure (either treated or untreated) greater than 135/80 mm Hg. (B recommendation) Current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of routine screening in asymptomatic adults with blood pressure of 135/80 mm Hg or lower. (I statement)	JA

10 ESC and EASD	Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary	<p>“Thus, it is high time that diabetologists and cardiologists join their forces to improve the quality management in diagnosis and care for the millions of patients who have both cardiovascular and metabolic diseases in common.”</p> <p>“An algorithm was developed to help discover CVD in patients with diabetes, and vice versa, the metabolic diseases in patients with coronary heart disease, setting the basis for appropriate joint therapy”.</p>	JA
11 Canadian Diabetes Association	2 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada	Keine Primärprävention CVD	Nein
12 American Association of Clinical Endocrinologists	Medical Guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus	Therapie des Typ 1 und Typ 2 Diabetes	Nein
13 International Diabetes Federation	A consensus on Type 2 diabetes prevention	“The primary goal of the workshop and this document was the prevention of Type 2 diabetes in both the developed and developing world. A second aim was to reduce the risk of cardiovascular disease in people who are identified as being at a higher risk of Type 2 diabetes.”	Nein, Nur Konsensus , keine LL
14 ADA	Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2009	“In those identified with pre-diabetes, identify and, if appropriate, treat other cardiovascular disease (CVD) risk factors.”	Nein
15 ACCF/AHA	Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults	„This guideline pertains to initial assessment of cardiovascular risk in the asymptomatic adult”.	JA
21 DGK	Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen	„Kardiovaskuläre (CV) Prävention und damit auch diese Leitlinien zielen deshalb darauf, über eine verbesserte Aufklärung eine Verhütung von CV-Erkrankungen und vorzeitigen CV-Todesfällen bei Personen ohne oder mit manifester Gefäßkrankung zu erreichen.”	JA
17 ICSI	Primary Prevention of Chronic Disease Risk Factors	“This guideline, Primary Prevention of Chronic Disease, outlines the existing evidence for the effectiveness of strategies and programs designed to help	JA

		adults successfully make essential changes to achieve healthier lifestyles (increased physical activity, improved nutrition, decreased tobacco use and exposure, decreased hazardous and harmful drinking/alcohol use). It also outlines how these programs might be integrated into preventive services in health care systems, which traditionally have focused on early detection of disease or treatment of risk factors rather than preventing the onset of risk factors."	
18 AHA	Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update	"The current guidelines encompass prevention of the scope of atherosclerotic thrombotic cardiovascular outcomes in women."	JA
19 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien	Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK	"Die hohe Prävalenz und Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Patienten mit KHK. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Prävention, Diagnostik und Therapie, dieses entspricht dem Ziel der NVL Chronische KHK." → Keine Primärprävention	Nein
20 University of Michigan Guidelines for Health System	Screening and Management of Lipids	"Primary and secondary prevention of coronary heart disease (CHD) and stroke by outlining strategies for lipid screening, identifying patients who would benefit from treatment, and recommending appropriate treatment regimens. This guideline focuses on lipids – other measures of CHD risk (e.g., C-reactive protein, apolipoprotein A-I/B, coronary calcium score) are not addressed."	Nein, da Fokus nur auf Lipiden
21 Canadian Cardiovascular Society/	Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of	"While there is general agreement on the need for sustained, aggressive	JA

	dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations	and multifactorial therapeutic interventions in the secondary prevention of CVD (18,20,21), controversy remains about the cost effectiveness and societal impact of primary prevention strategies. However, most heart attacks occur in subjects with relatively 'normal' serum cholesterol levels (based on population distribution) but frequently suboptimal levels of cardiometabolic fitness in association with tobacco consumption."	
22 CANADIAN HYPERTENSION EDUCATION PROGRAM	THE 2010 CANADIAN HYPERTENSION EDUCATION PROGRAM RECOMMENDATIONS	"This is a summary of the theme, key recommendations for management of hypertension and the supporting clinical evidence of the 2010 Canadian Hypertension Education Program (CHEP)."	Nein, ausschließlich Therapie der Hypertonie im Vordergrund
23 DEUTSCHE HOCHDRUCK-LIGA e.V. DHL® - DEUTSCHE HYPERTONIE GESELLSCHAFT	LEITLINIEN ZUR BEHANDLUNG DER ARTERIELLEN HYPERTONIE	„Das Ziel der Leitlinien ist es, all denen, die mit der Therapie der arteriellen Hypertonie befasst sind, bestmögliche und ausgewogene Informationen an die Hand zu geben.“	Nein, ausschließlich Therapie der Hypertonie im Vordergrund
24 Leitlinien-gruppe Hessen	Hypertonie	„Die Betreuung der Hypertoniepatienten stellt eine ureigene hausärztliche Aufgabe dar“ → Keine Primärprävention	Nein, da ausschließlich Therapie im Fokus
25 Degam	Schlaganfall	„Ziel dieser Leitlinie ist es, eine qualitativ hochwertige ambulante Krankenversorgung für Patienten nach Schlaganfall zu erreichen.“ → keine Primärprävention von Schlaganfall	Nein
26 Deutsche Adipositas-Gesellschaft	Prävention und Therapie der Adipositas	Ziele der vorliegenden evidenzbasierten Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas in Deutschland sind, das Bewusstsein für das Gesundheitsproblem Adipositas zu stärken, Therapeuten	Nein

		und Patienten eine orientierende Hilfe zu geben und krankheitsspezifische Informationen und Empfehlungen zu Prävention und Therapie der Adipositas für alle im Gesundheitswesen sowie in der Gesundheitspolitik tätigen Personen bereitzustellen. Methodisches Vorgehen bei der Entwicklung der Adipositas-Leitlinie“	
27 US Preventive Services Task Force	Using Nontraditional Risk Factors in Coronary Heart Disease Risk Assessment: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement	“New recommendation from the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) on the use of nontraditional, or novel, risk factors in assessing the coronary heart disease (CHD) risk of asymptomatic persons.”	JA
28 Laboratory Medicine Practice Guidelines	Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke	“The purpose of this document is to present the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Laboratory Medicine and Practice Guidelines for utilization of emerging laboratory biomarkers of cardiovascular and stroke risk in a primary prevention setting.”	JA
29 US Preventive Services Task Force)	Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement	“These recommendations apply to adult men and women without a history of coronary heart disease or stroke.”	JA
30 SOGC	Menopause and Osteoporosis Update 2009	“To provide updated guidelines for health care providers on the management of menopause in asymptomatic healthy women as well as in women presenting with vasomotor symptoms or with urogenital, mood, or memory concerns, and on considerations related to cardiovascular disease, breast cancer, and bone health, including the diagnosis and clinical management of postmenopausal osteoporosis.”	Nein

Final wurden Empfehlungen aus insgesamt 16 LL extrahiert.

1.4 Evidenztabellen der evaluierten Leitlinien

Die folgende Tabelle (Tabelle 3) zeigt die Zusammenfassung der Empfehlungen aus den 16 eingeschlossenen internationalen LL. Die Empfehlungen der hessischen als LL als inhaltliche Grundlage sind gelb markiert.: Stand: 14. Mai 2012

Tabelle 3: Zusammenfassung der Empfehlungen aus den internationalen LL – Empfehlungen der hessischen LL sind gelb markiert: Stand: 14. Mai 2012

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche	
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Risikokalkulation	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
In der Primärprävention sollte das absolute Risiko als vorrangige Entscheidungsgrundlage dienen.	+		+	+												+		
Framingham-Score (arriba©) und PROCAM eignen sich für Risikoabschätzung in Deutschland.													+	+				
A risk assessment for heart disease (men) or stroke (women) is necessary to deliver this service.											+							
Those with known CVD, type 2 diabetes or type 1 diabetes with microalbuminuria and very high levels of individual risk factors are already at INCREASED CVD RISK and need management of all risk factors. For all other people, the SCORE risk charts can be used to estimate total risk.				+														
Risk equations should be used to assess CVD risk. Risk equations should not be used for people who are already considered at high risk of CVD because of: • familial hypercholesterolaemia • other monogenic disorders of lipid metabolism • diabetes, see 'Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes'	+																	
Individuals with symptoms of cardiovascular disease or who are over the age of 40 years and have diabetes (<i>type 1 or 2</i>) or familial hypercholesterolaemia should be considered at high risk ($\geq 20\%$ risk over ten years) of cardiovascular events. Individuals from deprived socioeconomic groups must be regarded as being at higher total cardiovascular risk than indicated by risk estimation tools that do not use social deprivation to calculate total risk. Other risk factors not included in the CVD risk prediction should be taken into account in assessing and managing a person's overall CVD risk. These include: ethnicity, abdominal obesity, impaired glucose tolerance, raised fasting triglyceride and a family history of premature CVD.		+																Empfehlung formulieren

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Zielgruppen für Risikoanalyse	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Risikobestimmung: - bei Frauen > 60 Jahre; Männer >55 Jahre																		
- wenn es der Patient wünscht				+														
- falls der Patient Raucher ist				+														
- Übergewicht oder Fettsucht (besonders mit bauchnaher Fettverteilung)																		
- ein oder mehrere Risikofaktoren (Hypertonie, hohe Lipidwerte, Diabetes mellitus)				+														
- positive Familienanamnese				+														
Cardiovascular risk should be estimated at least once every five years in adults over the age of 40 years with no history of cardiovascular disease, familial hypercholesterolaemia or diabetes and who are not being treated for blood pressure or lipid reduction.		+																
- Verdachtsmomente für eine kardiovaskuläre Erkrankung				+														
- Patienten mit psychosozialer Belastung	+								+				+					
The ASSIGN score improved discrimination of estimated 10 year CVD risk in a Scottish cohort compared with Framingham. QRISK includes social deprivation	-																Nicht in Deutschland anwendbar!	
depression and social isolation or lack of quality social support are independent risk factors for the development of and prognosis with CHD		1+															Faktoren benennen aber keine quantitative Aussage – keine Recherche	
socioeconomic deprivation and ethnicity should also be taken into account in addressing and managing a person's overall CVD risk.																		
Niedriger sozioökonomischer Status, soziale Isolation und Mangel an sozialem Rückhalt, psychosoziale Belastungen am Arbeitsplatz und in der Familie, Depressivität sowie Feindseligkeit und Neigung zu Ärger erhö-																		

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
hen einzeln oder in Kombination die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer KHK bzw. eines vorzeitigen kardialen Todes um das 2- bis 4-fache																	
Eine Risikostratifizierung sollte bei allen Patienten erfolgen, die mehr als einen Risikofaktor aufweisen.										I C							Wo kommt die Evidenz her? Keine weitere Recherche
Risikoberatung	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	Keine weitere Recherche – außer Gesprächsführung – eigene LL
Patienten über das kardiovaskuläre Gesamtrisiko informieren	+									+							
Einbeziehung der Patienten verbessern Umsetzung und Therapietreue																	
Phase der Änderungsbereitschaft des Patienten erheben																	
Beratung zu lebensstiländernden Maßnahmen nach dem 5A-Prinzip																	
People should be offered information about their absolute risk of CVD and about the absolute benefits and harms of an intervention over a 10-year period. This information should be in a form that: presents individualised risk and benefit scenarios; presents the absolute risk of events numerically; uses appropriate diagrams and text.																	Weitere Recherche notwendig ?? (ARRIBA_Gruppe)
People should be informed that CVD risk equations can only provide an estimate of risk. However, the likelihood of misclassification is reduced as the estimated CVD risk increases above the threshold of 20% risk over 10 years.																	
Healthcare professionals should use everyday, jargon-free language to communicate information on risk. If technical terms are used, these should be clearly explained.																	LL Gesprächsführung ; ARRIBA-tool

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Adequate time should be set aside during the consultation to provide information on risk assessment and to allow any questions to be answered. Further consultation may be required.																	An Incentives gekoppelt!!
The discussion relating to the consultation on risk assessment and the person's decision should be documented.																	QI – Evidenz, Keine zusätzliche Recherche
In order to encourage the person to participate in reducing their CVD risk, the healthcare professional should: <ul style="list-style-type: none"> • find out what, if anything, the person has already been told about their CVD risk and how they feel about it • explore the person's beliefs about what determines future health (this may affect their attitude to changing risk) assess their readiness to make changes to their lifestyle (diet, physical activity, smoking and alcohol consumption), to undergo investigations and to take medication • assess their confidence in making changes to their lifestyle, undergoing investigations and taking medication • inform them of potential future management based on current evidence and best practice • involve them in developing a shared management plan • check with them that they have understood what has been discussed. 																	LL Gesprächsführung

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
If the person's CVD risk is considered to be at a level that merits intervention but they decline the offer of treatment, they should be advised that their CVD risk should be considered again in the future.																	
A friendly and positive physician-patient interaction is a powerful tool to enhance patients' coping with stress and illness and adherence to recommend lifestyle change and medication.																	
Social support provided by caregivers, including physicians, and shared decision making can help patient smaintain healthy habits and adhere to medical advice.																	TTM; 5A TTM, Gesprächsführung
A crucial step in changing negative experiences to positive is to set realistic goals, and goal setting combined with self-monitoring of the chosen behaviour are the main tools to achieve a positive outcome.																	
Moving forward in small consecutive steps is one of the key points in long-term behaviour change.																	
Der Patient hat einen Anspruch darauf, über ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall aufgeklärt zu werden, um beeinflussbare Risiken abzuschwächen oder zu eliminieren.																	Sehr allgemein, weglassen
Es soll auch über das Insult-Risiko beraten werden																	Bereits in kardiovaskulären Ereignis beinhaltet
Die Frage, ob eine Risikoabsenkung in den subkritischen Bereich, in den altersentsprechenden Durchschnittsbereich oder in einen optimalen Bereich angestrebt werden sollte,																	SDM

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
bleibt der individuellen Entscheidung des Patienten auf der Grundlage einer umfassenden Beratung durch den Arzt überlassen.																	
There is good evidence that taking a health risk assessment that offers immediate feedback can be educational and that people report a heightened awareness of their risk factors.																	
Collaborative decision-making and brief, combined interventions are effective in helping motivate and engage patients in healthier lifestyles.																	
Interventionen allgemein	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Lifestyle-Veränderungen sind vorrangig										+; 1A							
Stark erhöhte Risikofaktoren vorrangig senken																	
Kombination von Interventionen ist besser als Maximierung einzelner Interventionen											+						
Bewegung	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Empfehlung zu körperlichem Training	+; 1 ⁺⁺	+; 2 ⁺⁺	+; 1 ⁺									+; B1	+				Keine weitere Recherche
mind. 30 Min. moderater Intensität																	Keine weitere Recherche
Jede regelmäßige moderate Bewegungseinheit > 10 min zählt	+																Keine weitere Recherche

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Kombination bzw. Auswahl nach Vorlieben / Fähigkeiten.	+																Keine weitere Recherche	
Frequency: at least 5 days a week (at least moderate intensity)	1**										+; A		+				Keine weitere Recherche	
Frequency: at least 2 days a week (Strength training activity)											A						Keine weitere Recherche	
All individuals should be strongly encouraged to take at least 30 minutes of moderate physical activity (e.g. brisk walking) a day, through leisure time, daily tasks and work-related physical activity			X	+						+							Keine weitere Recherche	
Rauchstopp	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Bei jedem Patienten soll der Rauchstatus erfasst werden (Ergänzt)	x	x	x	x	x				Erwähnt aber keine formale Empfehlung	x	x		x	x		x		
Jedem Raucher Rauchstopp empfehlen	x	x	x	x						x	x	x	x					
Kurzintervention	x									x	x							
Nikotinersatztherapie (Ergänzt)	x	Verweis auf andere LL	x	Erwähnt aber keine formale Empfehlung						x		x	Unspezifische Empfehlung					
Bupropion (Ergänzt)	Verweis auf andere LL	Erwähnt aber keine formale Empfehlung	x	Erwähnt aber keine formale Empfehlung						x		Unspezifische Empfehlung	Unspezifische Empfehlung					
Varenicline (Ergänzt)	Verweis auf andere LL									x								
Ernährung	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
bedarfsangemessene Kalorienzufuhr																	Was ist bedarfsangemessene Kalorienzufuhr? Nicht definierbar!	
Fastfood vermeiden																		
abwechslungsreiche Kost (Mediterrane Kost, Obst, Gemüse)										+	+							

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
People at high risk of or with CVD should be advised to eat at least five portions of fruit and vegetables per day, in line with national guidance for the general population	IV																	
Increased fruit and vegetable consumption is recommended to reduce cardiovascular risk for the entire population.		2 ⁺⁺																
All individuals should be encouraged to eat, at least 400 g a day, of a range fruits and vegetables, as well as whole grains and pulses			2 ⁺														Recherche erforderlich zur Bestimmung der RRR	
Encourage: Fruits, vegetables, wholegrain cereals and bread, fish (especially oily), lean meat, low fat dairy products																		
Women should be advised to consume a diet rich in fruits and vegetables; to choose whole-grain, high-fiber foods; to consume fish, especially oily fish, at least twice a week; to limit intake of saturated fat, cholesterol, alcohol, sodium, and sugar; and avoid trans-fatty acids.												BI						
Kochsalzkonsum unter 6g/Tag		+; 1+	+ 1+	+													Unterschiede: Zielgruppe – alle Patienten oder nur Hypertoniker; Reduktion auf 5 oder 6. Originalliteratur anschauen, keine weitere Recherche	
People with hypertension should be advised to reduce their salt intake as much as possible to lower blood pressure		1 ⁺ ; A																
All individuals should be strongly encouraged to reduce daily salt intake by at least one-third and, if possible, to <5 g or 90 mmol per day			1 ⁺ , A														Keine weitere Recherche, Formulierung vereinbaren	
Reduce salt and salt in cooking, and by choosing fresh or frozen unsalted foods. Many processed and prepared foods, including bread, are high in salt.																		

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche	
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Transfettsäuren vermeiden, wenig gesättigte Fettsäuren																		
People at high risk of or with CVD should be advised to eat a diet in which total fat intake is 30% or less of total energy intake, saturated fats are 10% or less of total energy intake, intake of dietary cholesterol is less than 300 mg/day and where possible saturated fats are replaced by monounsaturated and polyunsaturated fats	IV																	Mengenangaben? RRR; weitere Recherche erforderlich
Diets low in total and saturated fats should be recommended to all for the reduction of cardiovascular risk.		1++; A	+; 1+; A									+; B, I						
Total fat intake should be reduced to about 30% of calories, saturated fat intake should be limited to less than 10% of calories and trans-fatty acids eliminated. Most dietary fat should be polyunsaturated (up to 10% of calories) or monounsaturated (10–15% of calories)			1+, A	+					+; 1C	+								
Diet (reduced saturated fats and refined sugars)																		
Alkohol beschränken																		
Alcohol consumption for men should be limited to up to 3–4 units a day. For women, alcohol consumption should be limited to up to 2–3 units a day.																		Mengenangaben?? Wenn ja , dann weitere Recherche notwendig
Der günstige Effekt des moderaten Alkoholkonsums ist teilweise dadurch bedingt, dass in höheren Sozialschichten, die bereits durch ihre Schichtzugehörigkeit begünstigt sind, Alkohol moderater konsumiert wird. 30 g Alkohol (~1/4 l Wein oder 0,5 l Bier) pro Tag sind wahrscheinlich harmlos. Bei Frauen liegt der Grenzwert eher niedriger, bei etwa 20 g Alkohol/ Tag.																		

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Drink red wine in moderation* (one 5 oz. serving per day for women, one or two 5 oz. servings per day for men) * There is no evidence that non-drinkers should begin drinking in order to achieve health benefits; this guideline should not be construed in any way advocating such an interpretation.																	
Arterielle Hypertonie	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Ein Screening auf arterielle Hypertonie sollte in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt werden (Erwachsene älter 18 Jahre)	0				0	+	0						0	0	0	0	Keine Intervallangabe, siehe Empfehlung 18 bis 22
Beurteilung kardiovaskuläres Gesamtrisiko																	
Das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes und Bluthochdruck ist wesentlich erhöht	0				0		0	LoE I					0	0	0	0	Bewertung: zu detailliert für Aufnahme in Hintergrundtext
Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes und Bluthochdruck kann effektiv durch eine antihypertensive Behandlung gesenkt werden	0				0		0	LoE I					0	0	0	0	Bewertung: zu detailliert für Aufnahme in Leitlinie, betrifft Subgruppe Hypertonie + Diabetes
Bei asymptomatischen Patienten mit Bluthochdruck oder Diabetes ist eine Urinanalyse zur Diagnostik einer Mikroalbuminurie sinnvoll für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos	0				0		0		LoE B (Empf IIa)				0	0	0	0	Bewertung: zu detailliert für Aufnahme in Leitlinie, betrifft Subgruppe Hypertonie + Diabetes
Bei asymptomatischen Patienten mit mittelgradig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, Bluthochdruck oder Diabetes kann eine Urinanalyse zur Diagnostik einer Mikroalbuminurie sinnvoll für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos sein	0				0		0		LoE B (Empf IIb)				0	0	0	0	Bewertung: zu detailliert für Aufnahme in Leitlinie, betrifft Subgruppe Hypertonie + Diabetes
Ein Ruhe-EKG bei asymptomatischen Patienten mit Bluthochdruck oder Diabetes ist für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos sinnvoll	0				0		0		LoE C (Empf IIa)				0	0	0	0	Bewertung: geringe Sensitivität und LoE, daher keine Übernahme,
Bei asymptomatischen Patienten mit Bluthochdruck oder Diabetes kann die Durchführung einer Echokardiographie zur Diagnostik einer linksventrikulären Hypertrophie für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos erwogen werden	0				0		0		LoE B (Empf IIb)				0	0	0	0	Bewertung: zu detailliert für Aufnahme in Leitlinie, betrifft Subgruppe Hypertonie + Diabetes

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Die Bewertung des kardiovaskulären Gesamtrisikos (Tabelle nach Framingham Score) kann bei Hypertonikern in Deutschland nach den bekannten Scores (ESC SCORE oder PROCAM, ggf. zusätzlich CARRISMA oder Calcium-Score) erfolgen	0				0		0			+			0	0	0	0	Bewertung: Bereich Risikoassessment	
Bei isolierter syst. Hypertonie und diastolischem Blutdruck 60-70 mmHg sollte erhöhtes kardiovaskuläres Risiko angenommen werden	0			+	0		0						0	0	0	0	Aussage für Hintergrundtext	
Definition und Messung der arteriellen Hypertonie																		
Definition Hypertonie bei Werten syst. ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg	0				0	+	0		+				0	0	0	0		
Einteilung des Bluthochdrucks: Optimaler Blutdruck < 120/ < 80 mmHg Normale Normotonie: 120/ 80 bis 129/ 84 mmHg; Hoch normale Normotonie: 130/ 85 bis 139/ 89 mmHg; Hypertonie Grad 1: 140/ 90 bis 159/ 99 mmHg; Hypertonie Grad 2: 160/100 bis 179/109 mmHg; Hypertonie Grad 3: >180/110 mmHg Isolierte systolische Hypertonie: syst. ab 140 mmHg bei diast. Werten < 90 mmHg; isolierte diastolische Hypertonie: diast. ab 90 mmHg bei syst. Werten < 140 mmHg.	0		+	+	0		0			+			0	0	0	0	Isolierte diastolische Hypertonie nicht in LL Hessen enthalten.	
LL Hessen zu Hypertonie Diagnostik: Mehrmalige Messungen an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Zeitpunkten, zirkadiane Rhythmik beachten					0		0											
Diagnose sollte nach mindestens 2 RR – Messungen erfolgen, die an mindestens 2 Terminen im Zeitraum von 1-ner bis mehrere Wochen durchgeführt wurden	0				0	+	0			-			0	0	0	0		
Die Sicherung der Bluthochdruckdiagnose sollte in mehrfachen Praxismessungen erfolgen: drei Messungen an zwei verschiedenen Tagen	0				0	-	0			+			0	0	0	0	Leitlinienadaptation: Empfehlung: Blutdruckmessung an mindestens zwei verschiedenen Tagen, wobei die 3. Messung in zeitlichem Abstand erfolgt	
Es sollten 2 Blutdruckmessungen durchgeführt werden. Wenn der Mittelwert 140/90 ist oder diesen Wert überschreitet, sollte eine zusätzliche Messung zum Ende des Termins zur Bestätigung durchgeführt werden.	0		+		0		0						0	0	0	0		
Blood pressure should be measured in both arms initially, and the arm with the higher reading used for future measurements. If the			+														Diese Messtechnik sollte nach Gruppendiskussion nicht in der Leitlinie aufgenommen werden.	

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
difference between the two arms is more than 20 mmHg for systolic pressure or 10 mmHg for diastolic pressure, the patient should be referred to the next level of care for examination for vascular stenosis. Patients with accelerated (malignant) hypertension (blood pressure \geq 180/110 mmHg with papilloedema or retinal haemorrhages) or suspected secondary hypertension should be referred to the next level immediately																		
Isolierte syst. Hypertonie sollte wie Hypertonie eingestuft werden	0			+	0		0						0	0	0	0		
Screening und Messintervalle																		
Der Blutdruck sollte bei allen Erwachsenen routinemäßig mindestens alle 5 Jahre gemessen werden	0	+			0		0						0	0	0	0		
Bei einem hoch-normalen systolischen Blutdruck (130–139mmHg) oder diastolischem Blutdruck (85–89mmHg) und bei Patienten mit hohen Blutdruckwerten, sollte der Blutdruck jährlich kontrolliert werden	0	+			0		0						0	0	0	0		
Screeningintervall: Optimales Intervall nicht bekannt;	0				0		+	(Empf A)	0				0	0	0	0		
Bei einem Blutdruck von <120/80 sollte eine Kontrolle alle 2 Jahre erfolgen	0	-			0		+	0					0	0	0	0		
Bei einem Blutdruck von syst. RR 120-139 mmHg oder oder diast. RR 80-90 mmHg sollte ein jährliches Screening erfolgen	0	-			0		+	0					0	0	0	0		
Methoden der Blutdruckmessung																		
Die Blutdruckmessung sollte mit einem Standard-Sphygmomanometer oder mit einem semiautomatischen Gerät erfolgen unter folgenden Bedingungen (BHS Protokoll): - Benutzung eines gewarteten, kalibrierten und validierten Gerätes (use a properly maintained, calibrated and validated device). - standardmäßige Messung des Blutdrucks im Sitzen; der Blutdruck im Stehen sollte bei der Basisuntersuchung bei Diabetikern und älteren Personen erfasst werden (measure sitting blood pressure routinely; standing blood pressure should be recorded at	0	+	(+)		0		0						0	0	0	0		

Nach erfolgter Gruppendiskussion Empfehlung: Blutdruckmessung sollte im Regelfall alle 2 Jahre im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung erfolgen (pragmatische Gründe).

Aufnahme in Hintergrundtext in weniger ausführlicher Form, verweis auf Leitlinien zur Blutdrucktherapie

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche	
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
the initial estimation in elderly and diabetic patients). - Der Patient sollte enge Kleidung ablegen, der Arm sollte auf Herzhöhe gelagert werden / abgestützt werden, die Hand des Patienten sollte entspannt sein und während der Messung sollte nicht gesprochen werden (tight clothing, support arm at heart level, ensure hand relaxed and avoid talking during the measurement procedure). - Es sollte eine passende Manschetengröße verwendet werden (use cuff of appropriate size) - Während der Messung sollte der Druck langsam mit 2 mm/s reduziert werden (Lower mercury column slowly (2 mm/s)) - Der Blutdruckwert sollte mit 2 mmHg-Genauigkeit abgelesen werden (read blood pressure to the nearest 2mmHg) - Der diastolische Druck sollte bei verschwinden der Korotkoff-Töne abgelesen werden (measure diastolic as disappearance of sounds (phase V)) - Der mittlere Druck aus 2 Blutdruckmessungen sollte erfasst werden, bei ausgeprägten Differenzen zwischen den Druckwerten werden mehrere Messungen benötigt (take the mean of at least two readings, more recordings are needed if marked differences between initial measurements are found). - Es sollte keine Behandlung auf der Basis von einer einzelnen Blutdruckmessung erfolgen (do not treat on the basis of an isolated reading).																		
Grenzwerte für Therapiebeginn																		
Der Therapiebeginn der Hypertonie ist vom kardiovaskulärem Gesamtrisiko abhängig	0			+	0		0						0	0	0	0	Aussage wurde in Hintergrundtext aufgenommen.	
Data regarding the optimal treatment regimen of older individuals are sparse. Treatment decisions should balance potential benefits in the context of other comorbidities. Blood pressure lowering will reduce stroke and CHD, although no benefit on overall mortality has yet been demonstrated.	0	LoE 4			0		0						0	0	0	0	Aussage wurde in Hintergrundtext aufgenommen.	
Bei initialen RR innerhalb Kategorie Hochnormal (syst 130-139 mmHg syst. oder 85-89	0			+	0		0						0	0	0	0	Nach Gruppendiskussion aufgenommene Empfehlungen:	

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
mm Hg diastolisch): Entscheidung Medikamentöse Behandlung hängt von Gesamtrisiko CVD ab: bei Vorliegen eines Diabetes, Anamnese einer zerebrovaskulären Erkrankung oder KHK sollte medik. Therapie begonnen werden.																		<ul style="list-style-type: none"> - Alle Personen mit wiederholt gemessenen Blutdruckwerten von syst. ≥ 140 mmHg und /oder diast. ≥ 90 mmHg oder von Verwandten ersten Grades mit Bluthochdruck sollten eine Beratung zu einem gesunden Lebensstil erhalten.
Bei asymptomatischen Personen mit anhaltenden Blutdruckwerten von systolisch ≥ 140 mm Hg und /oder diastolisch ≥ 90 mm Hg und Personen mit einem Kardiovaskulären-Ereignisrisiko (=10-Jahresrisiko) von $\geq 20\%$ sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie erwogen werden	0	LoE4 (best practice)		+	0		0						0	0	0	0		
Bei Personen mit anhaltenden Blutdruckwerten von systolisch >140 mm Hg und /oder diastolisch >90 mm Hg und klinischem Nachweis einer kardiovaskulären Erkrankung (clinical evidence) sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie erwogen werden (considered)	0	LoE 1++ (Empf A)			0		0						0	0	0	0		
Bei Personen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung , die zusätzliche eine chronische Nierenerkrankung oder Diabetes mit Komplikationen oder Zielorganschäden aufweisen sollte eine antihypertensive Therapie bei geringeren Grenzwerten erwogen werden (Ziel: systolisch <130 mm Hg und/oder diastolisch <80 mm Hg)	0	LoE 1++ (Empf A)	03 WHO LoE 2++ (Empf B)		0		0						0	0	0	0		
Bei Hypertonie Grad 1(syst 140 -159 mmHg syst. oder 90-99 mm Hg diastolisch) und Grad 2 (syst 160 -179 mmHg syst. oder 100-109 mm Hg diastolisch): Medikamentöse sollte zeitnahe begonnen werden, wenn erhöhtes oder deutlich Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt (diagnostizierte CVD, Nierenerkrankung, Endorganschäden, Diabetes, ESC SCORE $\geq 5\%$)	0			+ Vergleiche mit oberer Zeile	0		0						0	0	0	0		
Bei asymptomatischen Personen mit anhaltenden Blutdruckwerten von systolisch ≥ 140 mm Hg und /oder diastolisch ≥ 90 mm Hg und Personen mit einem Kardiovaskulären-Ereignisrisiko (=10-Jahresrisiko) von $<20\%$ sollten Lebensstiländerungen weiterverfolgen; deren Blutdruck und das kardiovaskuläre Ereignisrisiko sollten alle 1 bis 5 Jahre abhängig von der Klinik bestimmt werden	0	LoE 4 (best practice)		+	0		0						0	0	0	0		
Bei Hypertonie Grad 1(syst 140 -159 mmHg syst. oder 90-99 mm Hg diastolisch) und Grad	0			+	0		0						0	0	0	0	Nach Gruppendiskussion aufgenommene Empfehlungen: <ul style="list-style-type: none"> - Bei Personen mit einem kardiovaskulären 10-Jahres-Gesamtrisiko $< 20\%$ kann ein Behandlungsversuch mit Lebensstiländerung für 4-6 Monate (syst. Blutdruck 140-159 mmHg und / oder diast. Blutdruck 90-99 mmHg) oder für einige Wochen (syst. Blutdruck 160-179 mmHg und / oder diast. Blutdruck 100-109 mmHg) erfolgen. Eine medikamentöse antihypertensive Therapie sollte bei Nichterreichen des Blutdruckzielwertes nach diesem Intervall erwogen werden. 	

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche	
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
2 (syst 160 -179 mmHg syst. oder 100-109 mm Hg diastolisch) und mäßigem CVD-Risiko: Medikamentöse Therapie könnte verzögert begonnen werden, um Effekt der Lebensstiländerungs-Beratung abzuwarten; bei ausbleibender Blutdruckkontrolle zusätzliche medikamentöse Therapie nach angebrachtem Zeitraum																		<ul style="list-style-type: none"> - Bei Personen mit einem kardiovaskulären Gesamtrisiko \geq 20% und einem syst. Blutdruck von 140-159 mmHg und / oder einem diast. Blutdruck von 90-99 mmHg sollte eine medikamentöse Therapie erwogen werden.
Bei Personen mit Blutdruckwerten von systolisch \geq 160 mm Hg und /oder diastolisch \geq 100mm Hg sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie und eine Beratung zur Lebensstil-Änderung erfolgen	0	LoE 2++, 4(Empf B)	LoE 2++, Empf B)	+	0		0						0	0	0	0		<ul style="list-style-type: none"> - Bei Personen mit einem kardiovaskulären Gesamtrisiko \geq 20% und einem syst. Butdruck von 160-179 mmHg und / oder einem diast. Blutdruck von 100-109 mmHg) sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie erfolgen.
Medikamentöse Behandlung sollte zeitnahe bei Grad 3 Hypertonus begonnen werden (\geq 180 mmHg syst. oder \geq 110 mm Hg diastolisch)	0			+	0		0			+			0	0	0	0		<ul style="list-style-type: none"> - Bei Personen mit einem syst. Blutdruck \geq180 mmHg und / oder einem diast. Blut-druck \geq110 mmHg) sollte eine medikamentöse Behandlung zeitnah begonnen werden.
Zielwerte der Hypertonie -Therapie																		
Primäres Ziel der Behandlung ist die maximale Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos	0			+	0		0						0	0	0	0		Als Empfehlung aufgenommen: .Primäres Ziel der antihypertensiven Behandlung ist die Reduktion des kardi-ovaskulären Gesamtrisikos.
Das Ziel einer antihypertensiven Therapie ist für alle Patienten - unabhängig vom Alter – die Normalisierung des Blutdrucks unter 140/90 mmHg	0			+	0	+	0			LoA-(Empf IA)			0	0	0	0		Als Empfehlung aufgenommen: Im Allgemeinen soll ein Blutdruck von \leq 140 mmHg systolisch von \leq 90 mmHg diastolisch angestrebt werden. Nach Gruppendiskussion Aussage zu Zielwerten im hohen Alter in Hintergrundtext aufgenommen.
Wenn möglich, Reduktion des RR über 140/90 hinaus, wenn zulässig aufgrund Nebenwirkungen	0			+	0		0						0	0	0	0		Keine Übernahme.
Primärer Focus sollte das Erreichen des systolischen Blutdruck-Zielwertes sein.	0				0	+	0						0	0	0	0		
Bei Personen im Alter > 55 Jahre ist der systolische Blutdruck wichtiger, so dass das Therapieziel eine Reduktion des systolischen Blutdrucks auf 140 mmHg oder weniger ist.	0		+		0		0						0	0	0	0		Keine Übernahme, da sinngemäß Konkordanz obige Aussage.

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Es besteht kein ersichtlicher Grund, das Therapieziel (Reduktion des systolischen Blutdrucks auf 140 mmHg oder weniger) für Frauen oder ältere Personen zu verändern	0		+		0		0						0	0	0	0	Wird nicht aufgenommen, Geschlecht wird in Risikokalkulationen mitberücksichtigt.	
Der optimale Blutdruck für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (bekannte kardiovaskuläre Erkrankung asymptotische Patienten mit einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovask. Ereignis $\geq 20\%$) ist <140/85	0	+(Empf best practice)			0		0						0	0	0	0	Aufgenommener Grenzwert: 140/90.	
LL-Hessen: Für die Subgruppen der Patienten mit Diabetes und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz lassen sich nach Ansicht der Autoren gegenwärtig keine Empfehlungen für einen Blutdruck unter 140/90 mm Hg aussprechen. Ein Cochrane Review hierzu ist in Arbeit.																	Im Hintergrundtext aufgenommen.	
Behandlungsziel bei Patienten mit Diabetes mellitus ist RR < 130/80 mmHg	0				0	+	0						0	0	0	0		
Für Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung und Diabetes, chronischer Nierenerkrankung oder Zielorganschäden ist ein Zielwert von <130/80 mm Hg oder geringer empfohlen	0	+(Empf best practice)	+	+	0		0	LoE B (Empf 1)		LoE- (Empf IA)			0	0	0	0		
Bei Patienten mit obstruktiver Koronarsklerose kann eine zu tiefe Absenkung des diastolischen Blutdrucks das Infarktrisiko möglicherweise wiedererhöhen	0				0		0			+			0	0	0	0	Aussage zu Behandlung von Patientensubgruppen in Hintergrundtext aufgenommen.	
LL-Hessen: Für Patienten über 80 Jahre zeigt die HYVET-Studie [7] einen Nutzen nur bis zu einer Absenkung systolisch bis 150 mm Hg. Zu bedenken sind insbesondere Probleme, die sich durch Orthostase oder Multimedikation bei Älteren ergeben können[55].	0				0		0						0	0	0	0		
Hypertonie-Therapie nichtmedikamentös																		
Alle Personen mit wiederholt gemessenen Blutdruckwerten von $\geq 140/90$ mm Hg oder positiver Familienanamnese bzgl. Bluthochdruck sollten eine Beratung zur Lebensstiländerung erhalten.	0	+		+	0		0	(+)		(LoE- (Empf IA))			0	0	0	0	Nach Gruppendiskussion aufgenommene Empfehlung: Ausreichende körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und Nicht-Rauchen sollten vor jeder medikamentösen Intervention besprochen werden bzw. diese begleiten.	
Die Beratung zur Lebensstiländerung sollte während der medikamentösen Therapie aufrecht erhalten werden	0	+			0		0						0	0	0	0		
Lebensstilinterventionen sollten die Basis der antihypertensiven Therapie bei allen Patienten mit arteriellem Hypertonus bilden	0				0		0	+					0	0	0	0		

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Ausreichende körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und Nicht-Rauchen sollten vor jeder medikamentösen Intervention stehen bzw. diese begleiten! (IA)	0				0		0			LoE-, (Empf IA)			0	0	0	0		
Die erfolgreiche Umsetzung von einer der 3 Maßnahmen - Steigerung der körperlichen Aktivität (besonders durch Ausdauertraining) - Reduktion oder besser Normalisierung eines erhöhten Körpergewichts - Reduktion des Kochsalzkonsums auf maximal 6 g/Tag und vermehrter Verzehr von Gemüse und Fisch ist in ihrer Wirksamkeit einer medikamentösen Monotherapie gleichzusetzen	0				0		0			+			0	0	0	0	Keine Aufnahme, Abschn. Bewegung / Ernährung	
Hypertonie Therapie medikamentös																		
Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko sollte bei Therapie-Entscheidungen berücksichtigt werden	0				0	+	0						0	0	0	0	Abschnitt Risikoeinschätzung.	
Der Nutzen der antihypertensiven medikamentöse Therapie ist zum Größten Teil unabhängig von den eingesetzten Medikamenten	0			+	0		0						0	0	0	0	Widerspruch zur ALLHAT-Studie	
Bei der medikamentösen Therapie sollte der Einsatz von 2 oder mehr Antihypertensiva mit halber Standarddosis erwogen werden um die Nebenwirkungen zu minimieren	0	+			0		0			LoE- (Empf IC)			0	0	0	0	In Hintergrundtext aufgenommen.	
Die primäre Auswahl des Antihypertensivums erfolgt nach pathophysiologischen Aspekten, Verträglichkeit, Begleiterkrankungen und Kosten.	Verweis auf andere LL				0		0			+			0	0	0	0	LL Hessen nennt zusätzlich Kosten. In Empfehlung aufgenommen: Die primäre Auswahl des Antihypertensivums sollte nach Wirksamkeit, Verträglichkeit, Begleiterkrankungen und Kosten erfolgen.	
Die Alpha1-Blocker und die zentralen Antisymphotonika gelten heute als Mittel der zweiten Wahl für die Kombinationstherapie.	0				0		0			+			0	0	0	0	In Therapieschema und Hintergrundtext aufgenommen.	
Bei ungenügender Blutdruckeinstellung kann dann entweder die Dosis der bisherigen Therapie gesteigert werden oder eine Dreierkombination verordnet werden.	0				0		0			+			0	0	0	0	Therapieschema aufgenommen.	
Erste Wahl bei Patienten < 55J: ACE-Hemmer (* oder ARB wenn ACE-Hemmer nicht toleriert wird) (Therapiestufe 1).	0	+			0		0						0	0	0	0	Einziges LL die Alter als Auswahlkriterium explizit nennt. Nicht in Hintergrundtext aufgenommen.	

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Erste Wahl bei Patienten > 55J: Calciumkanalblocker oder Thiaziddiuretikum (Therapiestufe 1).	0	+			0		0						0	0	0	0	Therapieschema in Hintergrundtext eingefügt.	
(Therapiestufe 2) Kombinationstherapie aus: ACE-Hemmer (ARB)/ Calciumkanalblocker oder ACE-Hemmer (ARB)/ Thiaziddiuretikum.	0	+			0		0						0	0	0	0		
(Therapiestufe 3) Kombinationstherapie aus: ACE-Hemmer (ARB)/ Calciumkanalblocker/ Thiaziddiuretikum.	0	+			0		0						0	0	0	0		
(Therapiestufe 4) Zusätzlich zu Therapiestufe 3: - weiteres Diuretikum oder - Alpha-Blocker oder - Beta-Blocker. Erwägung einer Vorstellung bei Spezialisten.	0	+			0		0						0	0	0	0		
Bei Hypertonie Stadium 1 (SBP 140-159 oder DBP 90-99) sollten Thiazid-Diuretika für Mehrheit der Patienten angewendet werden, alternativ ACE-Hemmer, ARB, β-Blocker, Ca-Antagonisten.	0				0	+	0						0	0	0	0	B-Blocker: Widerspruch zu SIGN, auch LL Hessen empfiehlt β-blocker in einer Reihe mit anderen Klassen Empfehlungen 2008 Deutsche Hypertonieliga)	
Bei Hypertonie Stadium 2 (SBP ≥160 mmHg oder DBP ≥100 mmHg) sollte Kombination aus 2 Medikamenten angewendet werden (Thiazid-Diuretika und ACE-Hemmer oder ARB, β-Blocker oder Ca-Antagonisten).	0				0	+	0						0	0	0	0	Therapieschema in Hintergrundtext eingefügt.	
Bei Unverträglichkeit sollte ein Antihypertensivum einer anderen Medikamentenklasse verwendet werden.	0				0	+	0						0	0	0	0	Verweis in Hintergrundtext.	
Initiierung einer Kombinationstherapie, wenn durch 1 Medikament in adäquater Dosis Blutdruck noch > 20/10 mmHg über Zielwert.	0				0	+	0						0	0	0	0	Aufgenommen in Hintergrundtext.	
Bei Kombinationstherapie und Nichterreichen des Zielwertes Dosisoptimierung und Verordnung eines zusätzlichen Medikaments bis der Zielwert erreicht ist; Vorstellung des Patienten bei Spezialisten erwägen.	0				0	+	0						0	0	0	0		
Behandlungsresistenter Blutdruck (Zielwert nicht erreicht nach Ausdosierung 3-er Kombination, die Diuretikum einschliesst): - Ausschluss Hypertonieursachen - Erwägung Ursachen Resistenz - Berücksichtigung von Diuretika-Typ und Dosis und Nierenfunktion - Konsultation mit Spezialisten	0				0	+	0						0	0	0	0		

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Bei Patienten 10-Jahresrisiko eines kardiovaskulären Ereignisses > 30% und anhaltenden Blutdruckwerten ≥130/80 mmHg: First-line-Therapie: niedrig dosiertes Thiazid- uretikum, ACE-Hemmer oder Calciumkanal- blocker Weitere medikamentöse Option: Beta-Blocker.	0		LoE 1++ (Empf A)		0		0						0	0	0	0	Therapieziel 130/80 wurde nicht aufge- nommen.	
Bei Nichterreichen des Therapieziels (<140/90) (130/80 mmHg bei Patienten mit Di- abetes oder Chronischer Nierenerkrankung): Medikamentöse Therapie initiieren.	0				0	+	0						0	0	0	0	Therapieziel 130/80 wurde in Hintergrund- text diskutiert.	
Bei Patienten 10-Jahresrisiko eines kardiovaskulären Ereignisses von 20-30% und anhalten- den Blutdruckwerten ≥140/90 mmHg: Wenn keine Blutdruckreduktion innerhalb von 4-6 Monaten mit Lebensstiländerung unter- stützt durch professionelle Hilfe, sollte medika- mentöse Therapie erwogen werden: First-line-Therapie: niedrig dosiertes Thiazid- uretikum, ACE-Hemmer oder Calciumkanal- blocker Weitere medikamentöse Option: Beta-Blocker.	0		LoE 1++ (Empf A)		0		0						0	0	0	0	Widersprüche zwischen den Leitlinien	
Bei Patienten 10-Jahresrisiko eines kardiovaskulären Ereignisses von 10-20% und anhalten- den Blutdruckwerten ≥140/90 mmHg: - Lebensstiländerungen sollten fortge- setzt werden - Blutdruck und kardiovaskuläres Ri- siko sollten jährlich reevaluiert werden (ab- hängig von Klinik und Ressourcen).	0		+		0		0						0	0	0	0	Diskussion Screeningintervalle oben	
Bei Patienten 10-Jahresrisiko eines kardiovaskulären Ereignisses von <10% und anhalten- den Blutdruckwerten ≥140/90 mmHg: - Lebensstiländerungen sollten fortge- setzt werden - Blutdruck und kardiovaskuläres Ri- siko sollten in 2 bis 5-jährigem Turnus reeva- luiert werden (abhängig von Klinik und Re- sourcen).	0		+		0		0						0	0	0	0		
Die antihypertensive Therapie sollte zumindest bis zum 80. Lebensjahr fortgesetzt werden. Danach sollte eine individualisierte Therapie- Entscheidung getroffen werden .	0		+		0		0						0	0	0	0	Aussage RCT Beckett 2008 NEJM: bei Pat. mit RR>160 mmHg syst. Thiazid- uretikum gegenüber Placebo vorteilhaft, RR-Target bis zu 150/80	

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Die Behandlung bei Patienten > 80 Jahre sollte nicht unterbrochen werden.	0		+		0		0						0	0	0	0	Widerspruch zu obiger Aussage (in einer Leitlinie). Nach Gruppendiskussion aufgenommen: Bei Personen >80 Jahre sind Wirkungen und Nebenwirkungen einer antihypertensiven Therapie individuell variabel; deswegen kann über Therapiebeginn bzw.-stopp individuell entschieden werden.
Thiaziddiuretika sollten für den größten Teil der Patienten als Initialtherapie angewendet werden (allein oder in Kombination mit ACE-Hemmer, ARB, Ca-Antagonisten oder β -Blocker), bei bestimmten Indikationen andere Hypertensiva.	0				0	+	0						0	0	0	0	Keine Aufnahme. Therapieschema eingefügt.
Follow-up																	
Follow-up monatlich nach Beginn der medikamentösen Therapie bis Zielwert Blutdruck erreicht (höhere Häufigkeit an Follow-ups bei Stadium 2 Hypertonus (SBP \geq 160 mmHg oder DBP \geq 100 mmHg) oder mit besonderen Komorbiditäten).	0				0	+	0						0	0	0	0	Nach Gruppendiskussion aufgenommen Empfehlung: In der Regel kann nach Beginn der medikamentösen Therapie bis zum Erreichen des Blutdruck-Zielwertes eine monatliche Folgeuntersuchung durchgeführt werden.
Serum K und Kreatinin sollten mindest 1-2 x jährlich kontrolliert werden.	0				0	+	0			+			0	0	0	0	Sollte nicht übernommen werden
Nach Erreichen des RR Zielwertes: Follow-up 3- bis 6-monatig.	0				0	+	0						0	0	0	0	Wurde in Hintergrundtext übernommen
Die Therapieüberwachung erfolgt optimalerweise mittels Blutdruckselbstmessung durch den Patienten oder 24-Std.-Langzeitmessung.	0				0		0			+			0	0	0	0	Wurde in Hintergrundtext übernommen.
Bei älteren Patienten oder Diabetikern sollte regelmäßig die Orthostasereaktion mit erfasst werden.	0				0		0			+			0	0	0	0	In der LL Hessen im Text aufgeführt. Wurde in Hintergrundtext übernommen.
Spezielle Indikationen	0				0		0						0	0	0	0	
Bei der Medikamentenwahl sollten besondere Indikationen beachtet werden.	0				0	+	0						0	0	0	0	Spezielle Indikationen wurden nicht in der Leitlinie aufgenommen. Genereller Verweis in Hintergrundtext.
B-Blocker könnten weniger geeignet sein, vor Schlaganfall zu schützen; jedoch ebenso effektiv für die Reduktion koronarer Ereignisse und Mortalität; Nutzen für Patienten mit AP, Herzinsuffizienz, frischem Myokardinfarkt.	0			+	0		0						0	0	0	0	
ACE-Hemmer und ARB: besonderer Nutzen bei Reduktion von linksventrikulärer Hypertrophie, Mikroalbuminurie und Proteinurie, zu-	0			+	0		0						0	0	0	0	

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
sätzlich bei Aufrechterhaltung der Nierenfunktion und Verzögerung des Endstadiums der Niereninsuffizienz.																	
Ca-Antagonisten besonderer Nutzen für die Verzögerung der Progression v. Carotis-Hypertrophie und Atherosklerose.	0			+	0		0						0	0	0	0	
Medikamente mit RR-Senkung über 24 Std. und einer einmaligen Tagesdosis werden bevorzugt (verbesserte Therapie Adhärenz).	0			+	0		0						0	0	0	0	
Als heute anerkannte spezielle Indikationen für den primären Einsatz von Antihypertensiva gelten: - Diabetes mellitus / Metabol. Syndrom: ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Kalziumantagonisten - Nephropathie: ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Diuretika - Stenosierende Koronare Herzkrankheit: Betablocker, ACE-Hemmer - Herzinsuffizienz: Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Diuretika - Vorhofflimmern: Betablocker, AT1-Blocker Zustand nach Schlaganfall: AT1-Blocker, Kalziumantagonisten.	0				0		0			+			0	0	0	0	
Therapiedauer																	
Therapie sollte auf unbestimmte Dauer erfolgen. (RR Kontrolle in Praxis nicht gut, nur Minderheit erreicht Zielwert <140/90 mmHg).	0			+	0		0						0	0	0	0	Sinngemäß LL Hessen. Aufnahme in Hintergrundtext.
Lipide	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF Lipids	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Vor medikamentöser Lipidsenkung sekundäre Hyperlipidämie ausschliessen	+	+	0	0					0	0							Hinzufügen?, keine Evidenz
Lifestyle-Interventionen sind vorrangig	+	+	+	+					+	+IA							bleibt
Bei Patienten mit isolierter Cholesterinerhöhung soll anhand des kardiovaskulären Risikos individuell über	0	+	0	+					0	+							✓

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
eine Statintherapie entschieden werden																		
Bei Cholesterinerhöhung nüchtern >8mmol/l (> 310mg/dl) sollte eine Statingabe erfolgen	0	+	2++B	+					0	(+)								Zielwerte sollte Vorgaben in ARRIBA entsprechen!
Bei Cholesterinerhöhung nüchtern >5mmol/l (> 190mg/dl) trotz Diät sollte bei >40J eine Statingabe erfolgen	0	0	1+A	+					0	(+)								
Lipidsenkung bei absolutem CVD-Risiko >20% / 10J wenn allg. Massnahmen nicht ausreichend	+	+A	1+A	(+)					0	+								✓
Insbesondere bei Risiko knapp unter 20% sollten weitere indiv. Risiken berücksichtigt werden (Vorbehandlung, Sozioökonom. Status, Ethnie, BMI >40, HIV, Nieren-insuffizienz, Autoimmunerkrankungen ...)	-	?	-	-					0	-								hinzufügen
Patienten mit kardiovask. Erkrankungen (KHK, AVK, Apoplex) bzw. mit familiärer Hypercholesterinämie, Diabetes 2 haben nones Risiko und sollten behandelt werden	+	+	+	+					0	+								Hinzufügen? Exklusive Diabetes?
Patienten >75Jahre mit Nikotinabusus und/oder Hypertonus haben erhöhtes Risiko und profitieren besonders von Statin-Therapie	+	0	+	+					0	+								Hinzufügen? Diskussion?
Wenn CVD-Risiko ≥ 20% ... projiziert auf das 60. Lebensjahr - oder wenn die NNT zur Verhinderung eines CV-Ereignisses unter 200 liegt, ist eine intensive Risikoreduktion auch mit medikamentösen Maßnahmen indiziert	0	0	0	+					0	+IA								Zielgruppendifkussion
Bezüglich des Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Therapien werden zwei verschiedene Strategien angewandt: „1. LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte (treat-to-target oder Titrierungsstrategie),	+	+	0	+					0	+								Fließtext, keine Evidenz für Titration
Bei ... Diabetes mit Mikroalbuminurie oder schwerer Hypercholesterinämie intensivierte Statintherapie mit Cholesterin-Ziel <4-4,5 mmol/l (155-175mg/dl) und LDL <2-2,5(<80-100mg/dl)	0	0	0	+					0	0								Fließtext
2. Strategie der festen Dosis (fire-and-forget). Die Leitlinienautoren empfehlen diese „Fixdosistherapie“, dadurch entfallen engmaschige Cholesterinbestimmungen.	+	+	0	0					0	0								bleibt
Statin bei CVD-Risiko >20% auch unabhängig von Lipidwerten	+	+	0	(+)					0	+								bleibt

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																	Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF		
Simvastatin oder Pravastatin in Fixdosis 20-40mg/d	+	+	0	0					0	0							bleibt	
Bei Muskelschmerzen oder peripherer Neuropathie unter Statin-Gabe Dosisreduktion oder Wechsel auf anderes Statin, ggf. Absetzen	+	+	0	0					0	0							bleibt	
Bei Statinunverträglichkeit gibt es keine gleichwertigen Alternativen	(+)	+	+	+					0	+							bleibt	
Ionenaustauscher generell nur bei Statin-Unverträglichkeit erwägen Für Ionenaustauscher ... liegen keine relevanten Endpunktstudien vor, die ihren Einsatz begründen	+	0	0	0					0	0							Frage: Nutzen Ionenaustauscher Gesamtmortalität / CVDMortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
Fibrat generell nur bei Statin-Unverträglichkeit erwägen (Studien und Metaanalysen zu Fibraten zeigten ebenso wie solche zu Nikotinsäure allenfalls eine Verminderung der Insultrate nicht aber eine Verminderung der kardiovaskulären oder Gesamtmortalität)	+	+	+	-					0	-							Frage: Nutzen Fibrat (Risikoschwelle?) Gesamtmortalität / CVDMortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
Statin-Hochdosis-Therapie wird in Primärprävention nicht empfohlen	+	0	0	0					0	0							Kaum Effekt bei KHK, in Primärprävention keine Studien => nur diskutieren?	
Ezetimibe, .. keine relevanten Endpunktstudien... - keine Indikation	-	-	0	-					0	-							Frage: Nutzen Ezetimibe (Risikoschwelle?) Gesamtmortalität / CVDMortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
Ezetimibe sollte bei primärer Hypercholesterinämie erwogen werden	+	+	0	+					0	+IC							Frage: Nutzen Ezetimibe (Risikoschwelle?) Gesamtmortalität / CVDMortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
Omega-3-Fettsäuren konnten in einem Review keinen Vorteil in der Prävention und der Behandlung der KHK gegenüber Placebo zeigen	+	0	0	0					0	0							Frage: zusätzlicher Nutzen von O-3-FS (Risikoschwelle?) Gesamtmortalität / CVDMortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
Nicotinsäure nicht empfohlen: keine Senkung kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität belegt	+	-	-	-					0	-IB							Frage: Nutzen Nikotinsäure (Risikoschwelle?) Gesamtmortalität / CVDMortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
Bei Personen mit niedrigem HDL sollten Fibrat oder Nikotinsäure erwogen werden (Männer <1 mmol/l =< 39mg/dl, Frauen <1.2 mmol/l =< 46mg/dl)	-	+	0	0					0	0							Diskrepanz! Recherche s.o.	
Bei Unverträglichkeit von Statin-Hochdosis ggf. Statin-Standarddosis plus Ezetimibe oder Ionenaustauscher	0	+	0	0					0	0							Diskrepanz! Recherche s.o.	

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Bei familiärer Hypercholesterinämie ggf. Ezetimibe oder Ionenaustauscher	+	+	0	0					0	+							Diskrepanz! Recherche s.o.
Triglyceride erhöhen das CVD-Risiko.	0	+	0	+					0	+							Diskrepanz! Recherche s.o. Frage: erhöhen Triglyceride das CVD-Risiko unabhängig von etablierten Risikofaktoren? => Metaanalyse
Bei Triglyceriden >1,7mmol/l (> 150mg/dl) Fibrate oder Nikotinsäure erwägen	-	+A	0	0					0	0							Diskrepanz! Recherche so.
Bei kombinierter Dyslipidämie ggf Statin plus Fibrat.	-	+A	0	+					0	+							Diskrepanz! Recherche so.
Eine Kombination von Statin mit Fibrat, Anionenaustauschern, Nikotinsäure in der Primärprävention wird nicht empfohlen	+	0	0	-					0	-							Diskrepanz! Recherche so.
ASS	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
ASS 100mg/d bei Hochrisikopatienten (Risiko nach arriba >20%/10 Jahre)		+A	+							+							OK
Bei einem Risiko von 10-20% sollte das Risiko mit dem Patienten besprochen werden. Eine zugleich bestehende Hypertonie ist ein Argument für die ASS-Gabe.																	OK
Bei einem Risiko <10% ist ASS nicht indiziert																	OK
Bei Männern mit engen Verwandten, die einen Insult hatten, ist das Risiko, selbst einen Insult zu erleiden, fast verdoppelt (RR 1,89 95%-KI 1,23-2,91)																	Mit einbeziehen in ARRIBA??? - spielt für die LL keine Rolle
ASS in der Primärprävention nützt bei Frauen zur Insult-Prophylaxe, bei Männern nicht.		1**															Recherche erforderlich. Zu vermuten: die Schutzwirkung hängt vom Ausgangsrisiko ab ASS bei Männern mit erhöhtem Risiko??
Ab einem jährlichen KHK-Risiko von 0,6% überwiegen die positiven Effekte von ASS. Die NNT erreicht ab einem 10-Jahres-Risiko von 15% akzeptable Werte																	OK
Ob ASS generell bei Diabetikern vor Schlaganfall schützt, ist unsicher		4															OK
Vorhofflimmern ohne weitere Risiken => ASS 81-325 mg.																	Analog zur Schlaganfall_LL

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Diabetes	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Zuerst Lifestyle-Maßnahmen (Ziel: Normoglykämie)								+;I A									OK
First-Line: Metformin			+	+				+;B Ila									OK
Bei jungen, neu entdeckten Diabetikern: HbA1c-Ziel durch Lebensstiländerung und/ oder Metformin < 7%								+;I A									Dieses HbA1c-Ziel leitet sich nicht aus der Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse ab und sollte nicht Aufnahme in die LL finden Verweis Diabetes-LL
bei lange bestehendem Diabetes HbA1c-Ziel < 8%																	Dieses HbA1c-Ziel leitet sich nicht aus der Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse ab und sollte nicht Aufnahme in die LL finden
Bei Einsatz anderer Antidiabetika als Metformin Ziel: meist HbA1c 7- 8%																	Dieses HbA1c-Ziel leitet sich nicht aus der Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse ab und sollte nicht Aufnahme in die LL finden
Eine Adipositas BMI>30 verdoppelt bis verdreifacht das Insultrisiko																	Frage: unabhängiger RF????
Alle über 50-jährigen Diabetiker sollen ASS bekommen bei Diabetes-Dauer über 10 Jahre, bei Einsatz von Antihypertensiva																	Expertenkonsens
Diabetiker mit Nephropathie gehören zur Sekundärpräventions-Gruppe. Sie brauchen keine Risiko-Kalkulation																	Recherche erforderlich, in wie weit das Vorliegen einer Mikroalbuminurie auch bei Typ-2-Diabetikern eine Kalkulation überflüssig macht (bei Typ-1-Diabetikern ist dies unbestritten so)
Über 40-jährige Typ-1- und Typ-2-Diabetiker haben ein Risiko >20% in 10 Jahren, das nicht weiter kalkuliert werden muss.		4 D															Zusätzliche Recherche erforderlich zur Risiko-Prädiktion Diabetes => CVD
Das Risiko von Diabetikern ist ähnlich wie das von Nicht-Diabetikern nach Infarkt.																	Nicht übernehmen. Weitere Recherche nötig
Über 40-jährige Diabetiker sollten ein Statin bekommen.		1**						C IIb									Recherche erforderlich. So sollte die Empfehlung nicht übernommen werden – Behandlung bei Normotonie zu hinterfragen
Das HbA1c sollte in die Risikokalkulation einbezogen werden								A I									Diskrepanz zwischen den LL!

Empfehlung LL Gelb= LL-Empfehlungen Hessen Weitere Zeilen für Empfehlungen anderer LL	Eingeschlossene Leitlinien: bitte eintragen: + = Konkordanz; - = Diskordanz; 0= keine Aussage; LoE = Level of Evidence (I= hoch, III= niedrig)																Bewertung/ Kommentare hinsichtlich weiterer Recherche
	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
Diabetiker mit entsprechendem Risiko profitieren von einer Blutdrucksenkung unabhängig vom Ausgangs-Blutdruck.		1**															Hope-Studie; ACCORD. LL-Adaptation; LL-NVL-Diabetes Nephropathie
Bei Diabetikern mit bereits eingetretenem Organschaden sollte der Blutdruck auf Werte <130/(= MM Hg gesenkt werden.		1** A															Nicht übernehmen. Es gibt neue Evidenz-u.a. ACCORD-RR dagegen. S.o
Der Blutdruck soll bei Diabetikern generell auf Werte <130/80 mm Hg gesenkt werden																	Nicht übernehmen. Es gibt neue Evidenz-u.a. ACCORD-RR dagegen. S.o
Jüngere und Diabetiker mit kürzerer Krankheits-Dauer haben nur ein mäßiges kardiovaskuläres Risiko.																	Recherche nötig. Das RR durch Diabetes wird bei jüngeren Diabetikern stärker erhöht als bei älteren
Bei Menschen mit Diabetes gibt es keinen Gender-Unterscheid beim kardiovaskulären Risiko.																	Weitere Recherche nötig. Bei Frauen wird das Risiko durch Diabetes zwar stärker erhöht als bei Männern, erreicht aber deren Risiko nicht Keine LL_Relevanz
Frauen mit Diabetes haben ein 5-fach, Männer mit Diabetes ein 3-fach erhöhtes Risiko.				-				A I									Diskrepanz zwischen den beiden LL! Geschlecht in ARRIBA intergriert
Cholesterinsenkung unter 175 mg/dl, – wenn möglich, unter 155 mg/dl. LDL-Senkung unter 100 mg/dl – wenn möglich, unter 80 mg/dl.								B I									Recherche erforderlich. So sollte die Empfehlung nicht übernommen werden – Belege für fire and forget Auf alten Recherchen aufbauen!!
Hypertoniker sollten auf Vorliegen eines Diabetes gescreent werden																	Zu der Zielgruppe verschieben!! Evidenzlevel???
Normnahe HbA1c-Senkung verringert makrovaskuläre Komplikationen								A I									Nicht übernehmen. Recherche erforderlich IGWIG - LA
Adipositas	01 NICE	02 SIGN	04 WHO	05 ESC	07 USPSTF	08 USPSTF	09 USPSTF	10 ESC / EASD	15 ACCF/ AHA	16 DGK	17 ICSI	18 AHA	21 CCS	27 USPSTF	28 LAB MED	29 USPSTF	
keine medikamentöse Antiadipositas therapie																	

Legende:  Quell-Leitlinie

In einem nächsten Entwicklungsschritt wurden konkordante Leitlinienempfehlungen übernommen. Anhand der festgestellten Diskordanzen der Leitlinienempfehlungen oder nicht vorhandener Empfehlungen zu interessierenden Fragestellungen Schlüsselfragen für weitere Evidenzrecherchen generiert. Eine Übersicht über die übernommenen Empfehlungen und generierten Schlüsselfragen gibt Tabelle 4

Tabelle 4: Grundgerüst der LL- Empfehlungen und Schlüsselfragen für die Evidenzrecherche – 22.Mai 2012

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
I Zielgruppen für Risikoassessment			
1. Die Erfassung des kardiovaskulären Risikos sollte nach bestimmten Aufgreifkriterien erfolgen	EK	- Diese Aufgreifkriterien werden beispielhaft aufgelistet	
2. Darüber hinaus sollte ein Risikoassessment für folgende Patientengruppen durchgeführt werden:			
- 2a. Anlässlich eines Check-ups bei Frauen > 60 Jahre, bei Männern >55 Jahre	EK		
- 2b. Falls der Patient Raucher ist	LA (Hessen, ESC); EK	Prinzipiell LA, aber in LL Hessen keine Evidenz hinterlegt, LL ESC eventuell nachschauen	
- 2c. Falls ein oder mehrere Risikofaktoren (Hypertonie oder hohe Lipidwerte) vorhanden sind	LA (Hessen, ESC); EK		
- 2d. Bei jedem Patienten mit Diabetes	DN	Rolle des Diabetes im kardiovaskulären Risikoassessment: Ist der Diabetes ein Risikofaktor für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung oder bereits ein Krankheitsäquivalent – s.u.	
- 2d. Bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese	LA (Hessen, ESC); EK		
3. Ferner kann ein Risikoassessment mit einem evaluierten Assessment-Instrument (ARRIBA) für folgende Patientengruppen durchgeführt werden:			
- 3a. Wenn es der Patient wünscht	EK		
- 3b. Übergewicht oder Adipositas besonders mit bauchnaher Fettverteilung	EK		
- 3c. Anlässlich der gesetzlichen Gesundheitsuntersuchung (s. Stufenschema)	EK	Auf Stufenschema verweisen	
II Risikokalkulation			
1. In der Primärprävention sollte das absolute Risiko als vorrangige Entscheidungsgrundlage dienen.	LA (Entsprechende Empfehlungen in Hessen, NICE, WHO, ESC, ACCF/ AHA, USPSFT)		
2. Zur Risikokalkulation sollte ein evaluierter Risiko-Algorithmus verwandt werden.	EK	- Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools- AHRQ 85; 2011 - HTA_Gorenoi_2009 Beispiele im Fließtest: Framingham-Score (arriba©) und PROCAM	

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
3. Menschen mit bekannter KHK (manifeste Arteriosklerose) haben ungeachtet der weiteren Risikofaktoren ein hohes Risiko.	LA (ESC, SIGN)		
4. Diabetes als kardiovaskulärer Risikofaktor Schlüsselfrage: Ist Diabetes(Prädiabetes, pathologische Glukosetoleranz) ein Risikoäquivalent für die CVD (das heißt gleichzusetzen mit einer bestehenden CVD) oder nur ein Risikofaktor für die Entstehung einer CVD?	DN	Entsprechende Empfehlung in NICE, ESC, SIGN; weit verbreitete Auffassung bei Interventions-Enthusiasten Es gibt dazu eine systematische Übersichtsarbeit: Bulugahapitiya U et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2009;26:142-8 s.a. Saely CH et al. Diabetes as a coronary disease risk equivalent: before a change of papadigm? EJCPR 2010; 17: 94-99	
Prognostisch: ist ein Diabetes mellitus mit einem Zustand der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse gleichzusetzen?	DN Search terms: „Type 2 diabetes“ and „cardiovascular disease“ and „secondary prevention“ „primary prevention“		
5. In allen nicht eindeutigen Situationen sollte die soziale Schichtzugehörigkeit mitberücksichtigt und im Zweifelsfall eine höhere Risikogruppe angenommen werden	EK	Depression und mangelnde soziale Unterstützung sind unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren. LA (NICE, AHA, SIGN, WHO, ESC, DGK) Außerhalb von Großbritannien gibt es dazu aber keine validierten Algorithmen	
6. Bedeutung anderer (nicht in ARRIBA eingeschlossener) Risikofaktoren (z.B. Knöchel-Arm-Index) für die Risikokalkulation? Der Einschluss weitere Risikofaktoren in die Risikokalkulation wird nicht empfohlen		Eventuell Evidenzreport Nr. 73. Screening for intermediate risk factors for coronary hear disease, AHRQ 2009 LL 27: USPSTF Using nontraditional risk factors LL28: NACB Emerging biomarkers Erläuterungen im Fließtext (s. Protokoll vom 21.Mai 2012	
Folgende nicht in Frammingham-Score berücksichtigten RF könnenindie Risikokalkulation einfließen: <ul style="list-style-type: none"> Hoch-sensitives CRP(kann) – nicht als Empfehlung sondern Fließtext 	LA	Fließtext Unabhängiger Prediktor neben Framingham score , Re-Klassifikation von Menschen mit intermediären Risiko (11%->hoch-Risiko, 12%-> niedriges Risiko) (Eventuell Evidenzreport Nr. 73. Screening for intermediate risk factors for coronary hear disease, AHRQ 2009 LL 27: USPSTF Using nontraditional risk factors	
Folgende nicht in Frammingham-Score berücksichtigte RF sollten nicht in die Risikokalkulation einfließen, (Detection): <ul style="list-style-type: none"> Carotis Wanddicke Calcium Score Koronarien Parodontopathie Lipoprotein A Homocystein Leukozyten Knöchel Arm Index 	LA	Fließtext Begründung <ul style="list-style-type: none"> nicht regelmäßig in HA verfügbar (Carotis Wanddicke, Calcium Score) zwar unabhängige Prädiktoren,, aber keine keine ausreichende Evidenz zur Beurteilung des Benefits (Erkennungsrate) LL 27: USPSTF Using nontraditional risk factors 	
7. Risikodifferenzierung nach Alter? Gefäßalter in ARRIBA einbauen?	Fließtext	Nordheim et al: Norway's new principles for primary prevention of cardiovascular disease: age differentiated risk thresholds. BMJ. 2011; 342	
Viele Risiko-Scores unterschätzen das Insult-Risiko.	LA SIGN	Fließtext – gehört eher zur Risikokalkulation – ARRIBA	

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
Bei der Risiko-Kalkulation sollte das Insult-Risiko mit einbezogen werden	EK	Sollte der Schlaganfall naher Angehöriger anamnestisch in ARRIBA aufgenommen werden?	
Wenn nahe Angehörige (Männer <55, Frauen <65. LJ) einen Schlaganfall hatten, ist eine höhere Risiko-Kategorie in den Risikotabellen zu wählen.	EK		
Bei Männern mit engen Verwandten, die einen Insult hatten, ist das Risiko, selbst einen Insult zu erleiden, fast verdoppelt (RR 1,89 95%-KI 1,23-2,91)	LA SIGN, WHO		
Zwischen HbA1c und kardiovaskulärem Risiko gibt es einen kontinuierlichen Zusammenhang. Jedem %HbA1c-Anstieg entspricht ein Anstieg des Risikos	LA ESC/EASD	Diabetes und Risikokalkulation – ARRIBA – im Text	
Bei Menschen mit Diabetes soll das HbA1c in die Risiko-Kalkulation mit einbezogen werden	LA ACCF/AHA		
Erhöhtes LDL und erniedrigtes HDL sind wichtige Risikofaktoren bei Menschen mit Diabetes	LA ESC/EASD		
Frauen mit Diabetes haben ein 5-fach, Männer mit Diabetes ein 3-fach erhöhtes Risiko	LA ESC/EASD		
KHK ist die häufigste Todesursache bei Menschen mit Diabetes	LA ESC/EASD		
Menschen mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden	LA ESC/EASD		
Es gibt nicht genügend Informationen über das Insult-Risiko bei gestörter Glukose-Toleranz	LA ESC/EASD		
Framingham-basierte Risiko-Rechner unterschätzen das Risiko bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Nephropathie	LA SIGN		
Adipositas als RF			
		Einfluss auf CV-Risiko im Text erläutern, eventuell Verweis auf Adipositas_LL	
III Risikokommunikation			
1. Patienten sollten über ihr kardiovaskuläre Gesamtrisiko informiert werden	LA: (Hessen), Nice, (DGK)		
2. Zur Erläuterung des kardiovasulären Risikos sollte ARRIBA verwendet werden.	EK	Erläuterungen im Fließtext (NICE): - Formale Darstellung / Kommunikation des Risikos: - People should be offered information about their absolute risk of CVD and about the absolute benefits and harms of an intervention over a 10-year period. This information should be in a form that:	

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
		<p>presents individualised risk and benefit scenarios; presents the absolute risk of events numerically; uses appropriate diagrams and text</p> <ul style="list-style-type: none"> - People should be informed that CVD risk equations can only provide an estimate of risk. However, the likelihood of misclassification is reduced as the estimated CVD risk increases above the threshold of 20% risk over 10 years. 	
3. Ärztliche Gesprächsführung	DN	<p>NICE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Healthcare professionals should use everyday, jargon-free language to communicate information on risk. If technical terms are used, these should be clearly explained. - A friendly and positive physician-patient interaction is a powerful tool to enhance patients' coping with stress and illness and adherence to recommend lifestyle change and medication. - Social support provided by caregivers, including physicians, and shared decision making can help patients maintain healthy habits and adhere to medical advice. - Adequate time should be set aside during the consultation to provide information on risk assessment and to allow any questions to be answered. Further consultation may be required <p>Recherche parallel zur LL Gesprächsführung bzw. Verweis!</p>	
Verhaltensorientierte Beratung			
1. Die verhaltensorientierte Beratung zu nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen sollte folgende Bausteine enthalten:	DN	<p>Schlüsselfragen: Führt eine ärztliche Kurzinterventions-Strategie bei einer definierten Risikogruppe zu einer Veränderung des Lebensstils über mindestens 6 Monate? Welche Kernelemente der ärztlichen Beratung führen bei einer definierten Risikogruppe zu einer Veränderung des Lebensstils über mindestens 6 Monate?</p> <p>Recherche in Medline bereits durchgeführt: Systematische Recherche in Medline: 139 Treffer, mit Limits (RCT, Review, Metaanalyse) 80 Treffer</p> <p>Weitere Recherche in Cochrane: Brunner_2007_ Dietary advice for reducing cardiovascular risk.</p> <p>Möglicherweise Auflistung von einzelnen Bausteinen sinnvoller als die Empfehlung eines kompletten Konzepts</p> <p>Carr et al. An evidence synthesis of qualitative and quantitative research on component intervention techniques, effectiveness, cost-effectiveness, equity and acceptability of different versions of health-related lifestyle advisor in improving health. HTA 2011; Vol. 15; No. 9. http://www.hta.ac.uk/project/1661.asp</p> <p>AHRQ- 79 - Behavioral Counseling to Promote Physical Activity and a Healthful Diet to Prevent Cardiovascular Disease in Adults:</p>	
1a. Einbeziehung des Patienten in die Therapieentscheidung und -planung (Beispiel)	DN		
1b. Einbeziehung der Patienten verbessern Umsetzung und Therapietreue (Beispiel)	DN		
1c. Goal setting (Beispiel)	DN		

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
		Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force (600 Seiten) Vorläufiges Fazit: Eruiierung von Bausteinen von Interventionstechniken – Taxonomie, verschiedene Bausteine, z.B. „Goal setting“ oder „motivational status“ wichtig. Wichtige Bausteine sind im 5A-Ansatz zusammengefasst.	
2. Die Diskussion bezgl. der Risikokalkulation und die Entscheidung des Patienten sollten dokumentiert werden.	LA: NICE? EK	Ist als Qualitätsindikator formuliert!, Ebenfalls Teil der Strategie einer ärztlichen Kurzintervention, Recherche mit Punkt 5 abgedeckt.	
Interventionen allgemein			
1. Lifestyle-Veränderungen sollten vorrangig angestrebt werden	LA?? EK		
2. Stark erhöhte Risikofaktoren sollten behandelt werden.	EK	Grenzwerte für RR und Chol angeben!	
3. Kombination von Interventionen ist besser als Maximierung einzelner Interventionen	??	Vorschlag: streichen – Empfehlung ohne Begründung in der hess. LL – keine Entsprechung gefunden.	
IV Bewegung			
1. Alle Personen sollten zu regelmäßiger körperlicher Aktivität ermutigt werden,	LA (Nice, SIGN, WHO, AHA, CCS, ESC, DGK)	Weitere Empfehlungen zur Intensität und Dauer in den Fließtext: - An mindestens 5 Tagen der Woche sollten dies mind. 30 Min. mit moderater Intensität sein. LA (WHO, ESC, DGK, NICE, ICSI, CCS) - Jede regelmäßige moderate Bewegungseinheit > 10 min zählt. EK (NICE) - Kombination bzw. Auswahl der körperlichen oder sportlichen Aktivität nach Vorlieben / Fähigkeiten. EK (NICE) Neue Kohortenstudie: täglich 15 min oder 90 min/Wo mit moderat intensiver Bewegung sind der Schwellenwer	
V Rauchstopp			
1. Bei allen Patienten soll Zigarettenkonsum erfragt und dokumentiert werden	WHO, AHA, ESC, DGK, SIGN, ICSI(EK/LA)	Ist Teil des Risikoassessments	
2. Allen Rauchern soll empfohlen werden das Rauchen vollständig einzustellen	WHO, AHA, ESC, DGK, SIGN, ICSI, NICE(EK/LA)		
3. Allen Rauchern soll einen Beratung zur Tabakentwöhnung angeboten werden (Kurzintervention)	WHO, AHA, ESC, DGK, SIGN, ICSI(EK/LA)	Verweis auf Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit („Raucherentwöhnung“) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 37, Sonderheft 2, November 2010 (S3 LL Tabakentwöhnung wird gerade erstellt)	

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
VI Ernährung			
1. Voraussichtlich nur eine Empfehlung für die Zusammensetzung der Nahrung	DN	Alles weitere dann im Fließtext s.u	
Schlüsselfragen (Ernährung allgemein): 1. Wird das kardiovaskuläre-Risiko durch die Ernährung beeinflusst? – allgemein für Diätformen und getrennt für: Obst und Gemüse, Fette, Fisch, Alkohol 2. Zu welcher Risikoreduktion führt die Ernährungsumstellung allgemein für Diätformen und getrennt für: Obst und Gemüse, Fette, Fisch, Alkohol	DN	Recherche in Medline (Reviews und Metaanalysen): 281 – Vorläufiges Fazit; Einzelne Makronährstoffe sind aufgrund von Interaktionen nur schwer zu isolieren – zeigen meistens keinen Effekt in der Primärprävention. Zusammensetzung der Nahrung (mediterrane Kost) entscheidend	
2. Allgemeine Ernährungs-Empfehlungen		Sollen solche allgemeine Informationen überhaupt als Empfehlung ausgesprochen werden, oder nur im Fließtext beschrieben werden.	
- Fastfood vermeiden - abwechslungsreiche Kost (Mediterrane Kost, Obst, Gemüse)	(Hessen) EK	Evidenz mediterrane Kost: de Logeril (nur eine RCT)	
- Encourage: Fruits, vegetables, wholegrain cereals and bread, fish (especially oily), lean meat, low fat dairy products	LA: ESC EK		
- All individuals should be encouraged to eat, at least 400 g a day, of a range fruits and vegetables, as well as whole grains and pulses	LA: WHO: LoE 2+		
Women) should be advised to consume a diet rich in fruits and vegetables; to choose whole-grain, high-fiber foods; to consume fish, especially oily fish, at least twice a week; to limit intake of saturated fat, cholesterol, alcohol, sodium, and sugar; and avoid trans-fatty acids.	LA: AHA,		
3. Obst und Gemüse		Zielgruppe? Gibt es überhaupt eine spezifische KV-Diät oder gelten diese Empfehlungen generell für eine gesunde Ernährung? Welchen Effekt hat eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten auf das kardiovaskuläre Risiko (CVR)? Kann eine Reduktion des CVR durch einen einzelnen Makronährstoff erreicht werden oder nur durch eine komplexe Ernährungsumstellung?	
People at high risk of or with CVD should be advised to eat at least five portions of fruit and vegetables per day, in line with national guidance for the general population.	LA: NICE, LoE:4 DN?		
Increased fruit and vegetable consumption is recommended to reduce cardiovascular risk for the entire population.	LA: SIGN; LoE:2+		
4. Fette			
Transfettsäuren vermeiden, wenig gesättigte Fettsäuren	LA: (Hessen)		
People at high risk of or with CVD should be advised to eat a diet in which total fat intake is 30% or less of total energy intake, saturated fats are 10% or less of total energy intake, intake of dietary cholesterol is less than 300 mg/day and where	LA: NICE. LoE:4		

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
possible saturated fats are replaced by monounsaturated and polyunsaturated fats			
Diets low in total and saturated fats should be recommended to all for the reduction of cardiovascular risk.	LA: SIGN:1++, WHO 1+; AHA:B1		
Total fat intake should be reduced to about 30% of calories, saturated fat intake should be limited to less than 10% of calories and trans-fatty acids eliminated. Most dietary fat should be polyunsaturated (up to 10% of calories) or monounsaturated (10–15% of calories)	LA: WHO:1+; DGK:1C		
5. Kochsalzkonsum			
Kochsalzkonsum unter 6g/Tag	LA: (Hessen); SIGN, LoE:1+; WHO: 1+, ESC	Originalliteratur anschauen, keine weitere Recherche	
Alkohol			
1. Es sollte empfohlen werden den Alkoholkonsum zu beschränken: Für Männer auf	LA: NICE	Originalformulierung – deutsche Entsprechungen suchen Alcohol consumption for men should be limited to up to 3–4 units a day. For women, alcohol consumption should be limited to up to 2–3 units a day.	
VII Blutdruck			
1. Die Sicherung der Bluthochdruckdiagnose sollte in mehrfachen Praxismessungen erfolgen: drei Messungen an zwei verschiedenen Tagen	DGK, (SIGN), ESC, (USPSTF) LA	LL Hessen zu Hypertonie Diagnostik: Mehrmalige RR Messungen an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Zeitpunkten, zirkadiane Rhythmik beachten	
2. Bei einem hoch-normalen systolischen Blutdruck (130–139mmHg) oder diastolischem Blutdruck (85–89mmHg) und bei Patienten mit hohen Blutdruckwerten, sollte der Blutdruck jährlich kontrolliert werden	SIGN, USPSTF LA		
3. Bei Personen mit Blutdruckwerten von systolisch ≥ 160 mm Hg und /oder diastolisch ≥ 100 mm Hg sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie und eine Beratung zur Lebensstiländerung erfolgen	SIGN, WHO, ESC LA		
4. Medikamentöse Behandlung sollte zeitnahe bei Grad 3 Hypertonus begonnen werden (≥ 180 mmHg syst. oder ≥ 110 mm Hg diastolisch)	ESC, DGK, (SIGN) LA		
5. Alle Personen mit wiederholt gemessenen Blutdruckwerten von $\geq 140/90$ mm Hg oder positiver Familienanamnese bzgl. Bluthochdruck sollten eine Beratung zur Lebensstiländerung erhalten.	SIGN, ESC, DGK LA		

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
6. Ausreichende körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und Nicht-Rauchen sollten vor jeder medikamentösen Intervention stehen bzw. diese begleiten!	DGK, SIGN, (WHO), ESC, (USPSTF), ICSI, CCS LA		
7. Die primäre Auswahl des Antihypertensivums erfolgt nach Verträglichkeit, Begleiterkrankungen und Kosten.	DGK, AHA LA	Keine Nennung von Substanzen in den Empfehlungen, jedoch Umsetzungshilfe im Fließtext!!!!!!	
8. Bei Patienten 10-Jahresrisiko eines kardiovaskulären Ereignisses von 20-30% und anhaltenden Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg: Wenn keine Blutdruckreduktion innerhalb von 4-6 Monaten mit Lebensstiländerung unterstützt durch professionelle Hilfe, sollte medikamentöse Therapie erwogen werden:	WHO LA	Recherche – in ARRIBA ab 15%	
VIII Lipide			
1. Bei Patienten mit isolierter Cholesterinerhöhung soll anhand des kardiovaskulären Risikos individuell über eine Statintherapie entschieden werden	LLH, SIGN, ESC, DGK LA		
2. Bei Cholesterinerhöhung nüchtern $>8\text{mmol/l}$ ($> 310\text{mg/dl}$) sollte eine Statingabe erfolgen.	SIGN, WHO, ESC, DGK LA	Schwellenwerte sollten den in ARRIBA genannten Werten entsprechen!!	
3. Eine medikamentöse Lipidsenkung sollte bei absolutem CVD-Risiko $>20\%$ / 10J angeboten werden, wenn allg. Maßnahmen nicht ausreichend sind.	LLH, NICE, SIGN, WHO, DGK LA		
Im Text: Wenn CVD-Risiko $\geq 20\%$... projiziert auf das 60. Lebensjahr - oder wenn die NNT zur Verhinderung eines CV-Ereignisses unter 200 liegt, ist eine intensive Risikoreduktion auch mit medikamentösen Maßnahmen indiziert	ESC, DGK	Nur als Diskussionsthema im Text, keine Evidenz	
Bezüglich des Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Therapien werden zwei verschiedene Strategien angewandt: „a). LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte (treat-to-target oder Titrierungsstrategie), b. Strategie der festen Dosis (fire-and-forget).	LLH, NICE, SIGN, ESC, DGK LLH, NICE, SIGN	Fließtext	
4. Die Leitlinienautoren empfehlen diese „Fixdosistherapie“, dadurch entfallen engmaschige Cholesterinbestimmungen.	LLH, NICE, SIGN LA		
5. Statine sollten bei einem bei CVD-Risiko $>20\%$ auch unabhängig von Lipidwerten angeboten werden.	LLH, NICE, SIGN; ESC, DGK LA		
6. Simvastatin oder Pravastatin sollten in einer Fixdosis von 20-40mg/d verabreicht werden.	LLH, NICE, SIGN LA		
Bei Muskelschmerzen oder peripherer Neuropathie unter Statin-Gabe Dosisreduktion oder Wechsel auf anderes Statin, ggf. absetzen	LLH, NICE, SIGN	Fließtext	

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
7. Bei Statinunverträglichkeit gibt es keine gleichwertigen Alternativen	LA LLH, NICE, SIGN; WHO, ESC, DGK		
Ionenaustauscher generell nur bei Statin-Unverträglichkeit erwägen Für Ionenaustauscher ... liegen keine relevanten Endpunktstudien vor, die ihren Einsatz begründen	LLH, NICE	Fließtext	
Fibrat generell nur bei Statin-Unverträglichkeit erwägen (Studien und Metaanalysen zu Fibraten zeigten ebenso wie solche zu Nikotinsäure allenfalls eine Verminderung der Insultrate nicht aber eine Verminderung der kardiovaskulären oder Gesamtmortalität)	LLH, NICE, SIGN; WHO	Fließtext	
Statin-Hochdosis-Therapie wird in Primärprävention nicht empfohlen	LLH, NICE	Fließtext	
Für Nikotinsäure liegt in der Primärprävention kein relevanter Nutzenbeleg vor	DN => Recherche: Neuere Studien und Metaanalysen	Nutzen Nikotinsäure in Primärprävention (Risikoschwelle?) Gesamtmortalität / CVD Mortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
Für Ezetimibe liegt in der Primärprävention kein relevanter Nutzenbeleg vor	DN => Recherche: Neuere Studien und Metaanalysen GBA-IQWIG	Nutzen Ezetimibe in Primärprävention (Risikoschwelle?) Gesamtmortalität / CVD Mortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
Für O-3-FS liegt in der Primärprävention kein relevanter Nutzenbeleg vor	DN => Recherche: Neuere Studien und Metaanalysen	Nutzen Omega-3-Fettsäure in Primärprävention (Risikoschwelle?) Gesamtmortalität / CVD Mortalität / Herzinfarkte / Schlaganfälle	
IX ASS			
1. Hochrisiko-Patienten (CVD-Risiko>20% in 10 Jahren) sollen ASS 100 mg angeboten bekommen	LA SIGN, WHO, DGK		
2. Clopidogrel ist ASS gleichwertig und sollte bei ASS-Unverträglichkeit eingesetzt werden.	LA SIGN, ESC	Evidenzen? CAPRE?	
Bei einem Risiko von 10-20% sollte das Risiko mit dem Patienten besprochen werden. Eine zugleich bestehende Hypertonie ist ein Argument für die ASS-Gabe.	EK	Fließtext – eventuell Recherche	
Das gastrointestinale Risiko von Aspirin liegt bei 1-2 Promille im Jahr bei über 60-Jährigen.	LA SIGN	Fließtext	
Ab einem jährlichen KHK-Risiko von 0,6% überwiegen die positiven Effekte von ASS.	LA DGK	Fließtext	
Auf 1000 mit Aspirin primärpräventiv behandelte Patienten kommen 0,05-0,2 Hirnblutungen pro Jahr. Das entspricht einem relativen Risiko-Anstieg um 40%.	LA SIGN	Fließtext	

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
Die NNT erreicht ab einem 10-Jahres-Risiko von 15% akzeptable Werte Bei einem Risiko <10% ist ASS nicht indiziert	EK ESC	Fließtext : Dagegen stehen die differenzierteren Aussagen aus USPSTF, dass diese Grenze bei Männern im Alter von 45-59 Jahren bei 0,4%, im Alter von 60-69 Jahren bei 0,9%, im Alter über 69 Jahren bei 1,2% und bei Frauen jeweils um 0,1% niedriger liegt.	
ASS in der Primärprävention nützt bei Frauen zur Insult-Prophylaxe, bei Männern nicht.	LA SIGN, ESC	Fließtext Auf Ebene des Experten-Konsenses darauf hinweisen, dass das vom absoluten Ausgangs-Risiko abhängt.	
Bei Vorhofflimmern ohne weitere Risiken sollte ASS in einer Dosis von 81-325 mg. eingesetzt werden	LA ESC, WHO	Fließtext, Verweis auf LL Schlaganfall	
Bei Vorhofflimmern und einem weiteren Risikofaktor sollte ASS oder Phenprocoumon eingesetzt werden	LA WHO	Fließtext, Verweis auf LL Schlaganfall	
Bei Vorhofflimmern und 2 weiteren Risikofaktoren sollte anti-koaguliert werden	LA WHO	Fließtext, Verweis auf LL Schlaganfall Hier eher Hinweis auf Beratung über Risiken und RRR	
Bei Antikoagulation sollte eine Ziel-INR von 2-3 angestrebt werden	LA WHO	Fließtext, Verweis auf LL Schlaganfall	
X Diabetes			
1. Menschen mit Hypertonie sollen auf Diabetes gescreent werden.	LA USPSTF	Was ist mit Menschen mit anderen RF, z.B. Fettstoffwechsel-Störungen, Adipositas?	
Für ein Screening auf Diabetes bei Menschen ohne Hypertonie genügt die Evidenz nicht.	LA USPSTF	Fließtext	
2. Ein Diabetes-Screening kann sinnvoll sein, wenn das kardiovaskuläre 10-Jahres- Risiko ohne Diabetes unter und mit Diabetes über der 20%-Behandlungs-Schwelle liegt.	LA USPSTF	2. Teil des Satzes unvollständig	
3. Empfohlen wird ein Intervall von 2 Jahren	EK	Abweichung von Empfehlung USPSTF wegen der deutschen GU	
Ein optimales Screening-Intervall ist unbekannt	LA USPSTF	Fließtext	
4. Bei allen Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen die Blutlipide bestimmt werden	LA CCS		
5. Auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll das kardiovaskuläre Risiko kalkuliert werden	LA WHO, ESC/EASD		
Das metabolische Syndrom identifiziert Menschen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Allerdings besitzt seine Identifikation keine besseren prädiktiven Eigenschaften als die Benutzung von Risiko-Scores	LA ESC/EASD	Fließtext	

Themen / Schlüsselfragen/ Empfehlungen	Evidenzgrundlage: LA/ EK/ DN	Änderungsvorschläge, Kommentare	Kommentare Paten
6. Prognostisch: ist eine Mikroalbuminurie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ein unabhängiger kardiovaskulärer Risiko-Faktor?	DN Serch terme „microalbuminuria“ and „risk prediction“ and „cardiovascular disease“:	Rechercheanfrage Michaela Hänsel	
Prognostisch: welche prognostische Bedeutung hat ein Diabetes hinsichtlich der Lebenserwartung in Abhängigkeit vom Alter?	DN Search terms: „type 2 diabetes“ and „life expectancy“		
Bislang ist es nicht belegt worden, dass die Normalisierung einer pathologischen Glukose-Toleranz das kardiovaskuläre Risiko normalisiert	LA ESC/EASD und IQWiG-Report normale BZ-Senkung	Fließtext	
7. Metformin senkt bei übergewichtigen Menschen mit Diabetes das kardiovaskuläre Risiko	LA ESC/EASD, WHO	Empfehlung formulieren	
8. Intensivierte Insulintherapie senkt bei Typ-1-Diabetikern Morbidität und Mortalität	LA ESC/EASD	Empfehlung formulieren	
Der Nutzen von Fibraten bei Menschen mit Diabetes ist umstritten	LA DGK	s. a. Lipide, nicht gesondert aufführen	

 Quell-Leitlinie

LiteraturLiterature Cited

1. Ferret BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW et al. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: Which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? Archives of internal medicine 2010; 170(1):27–40.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2010; 56(25):103.
3. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell, Norman R C et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. The Canadian journal of cardiology 2010; 26(5):249–58.
4. Quinn RR, Hemmelgarn BR, Padwal RS, Myers MG, Cloutier L, Bolli P et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. The Canadian journal of cardiology 2010; 26(5):241–8.

5. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010; 42 Suppl 1:36.
6. Haubner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H et al. Prävention und Therapie der Adipositas; 2007. Available from: URL: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>.
7. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie; 2008.
8. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). DEGAM Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall: 2006; 2013 2013 Jun 5.
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie–Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen; 2007 [cited 2013 Aug 19]. Available from: URL: http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_Risikoadjustierte_Praevention.pdf.
10. Fredrickson P, et al. Health Care Guideline: Primary Prevention of Chronic Disease Risk Factors; 2010.
11. United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151(7):474–82.
12. United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2009; 150(6):396–404.
13. Myers GL, Christenson, Robert H M, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clinical Chemistry* 2009; 55(2):378–84.
14. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(12):1404–23.
15. Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Hypertonie 2010; 2010.
16. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *The Canadian journal of cardiology* 2009; 25(10):567–79.

2 Identifizierte Schlüsselfragen

Auf Grundlage der Leitlinienrecherche und des Priorisierungsprozesses wurden folgende Schlüsselfragen für eine De-Novo Recherche identifiziert:

Ernährung

1. Welche ernährungsbezogenen Aspekte beeinflussen das kardiovaskuläre Risiko?
2. Welche Effekte hat eine mediterrane Ernährung / mediterrane Diät auf das kardiovaskuläre Risiko oder das Gewicht?
3. Kann die zusätzliche Supplementierung mit Vitaminen und Antioxidantien kardiovaskulären Erkrankungen vorbeugen?

Diabetes mellitus

4. Ist Typ-2-Diabetes hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse als KHK-Äquivalent zu werten? D.h. soll auch für Menschen mit Typ-2-Diabetes das kardiovaskuläre Risiko kalkuliert werden, oder sollten sie wie Menschen in der Sekundärprävention mit Statin und ASS behandelt werden.
5. Ist Typ-1-Diabetes hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse als KHK-Äquivalent zu werten? D.h. soll auch für Menschen mit Typ-2-Diabetes das kardiovaskuläre Risiko kalkuliert werden, oder sollten sie wie Menschen in der Sekundärprävention mit Statin und ASS behandelt werden?

Andere Risikofaktoren

6. Wie stark sind die folgenden Risikofaktoren mit koronaren bzw. kardiovaskulären Ereignissen assoziiert, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird: Knöchel Arm Index, Hochsensitives CRP, Intima-Media-Dicke der A. Carotis, Koronärer Kalzium Score, Nüchtern BZ bei Patienten ohne Diabetes Mellitus, Parodontopathie, Leukozyten, Ruhe und Belastungs-EKG, BMI/ Hüftumfang/ Taille-Hüft-Verhältnis, Mikroalbuminurie, Lipoprotein(a), Sozioökonomischer Status, Homocystein
7. Führt die Berücksichtigung der betreffenden Risikofaktoren zusätzlich zu den Risikofaktoren des Framingham Risikoscores zu einer relevanten Verbesserung der Risikoprädiktion?

Blutdruck

8. Führt Akupunktur zur Senkung des Blutdrucks?

Cholesterinsenkende Therapien

9. Diagnostik Cholesterin / Lipide
10. Therapie-Indikationen und Schwellen
11. Effekte von Statinen auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
12. Effekte von Fibraten auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
13. Effekte von Ezetimib auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
14. Effekte von Nikotinsäure/Niacin auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
15. Effekte von Anionenaustauschern auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
16. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
17. Kombination von Lipidsenkern
18. Indikationen zur Überweisung

3 Suchstrategien, Evidenzbericht und Evidenztabelle zu systematischen Reviews, Metaanalysen und Primärstudien hinsichtlich der Schlüsselfragen

3.1 Verhaltensorientierte Beratung

3.1.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche

Fragestellung:

Welche hausärztliche Beratungsstrategie oder Kernelemente führen bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu einer Veränderung des Lebensstils (Bewegung, Ernährung) über mindestens 6 Monate?“

Systematische Literaturrecherche:

Metaanalysen, systematische Reviews und randomisiert, kontrollierte Studien in MEDLINE für den Zeitraum von 2000 bis zum Stichtag (24.07.2012)

- **Suchwörter** (Limits: Metaanalysen, Reviews; RCTs, Date: 2000-2012)

Disease/ Population		Processes (Technologies)/ Interventions		Evaluation / Outcomes
Cardiovascular diseases (MESH) OR Cerebrovascular Disorders/ prevention and control (MESH)	AND	Life style (MESH) OR Diet (MESH) or Nutritional status (MESH) or Nutritional Requirement (MESH) or Food (MESH) or Food and Beverages (MESH) or food habits (MESH) eating (MESH) or	AND	Self Efficacy (MESH) OR Risk Reduction Behavior (MESH) OR

AND		OR		Health behaviour (MESH)
Prevention and control (MESH)		Smoking (MESH) or smoking cessation (MESH)		OR
OR		OR		Motivation (MESH)
Primary prevention (MESH)		Exercise (MESH) or Sports (MESH) or physical fitness (MESH) or walking (MESH) or Sedentary lifestyle (MESH)		OR
		AND		Patient Compliance (MESH)
		Directive counseling (MESH) or Counseling (MESH) or behaviour advice (tiab) or behavior advice (tiab) or goal setting (tiab) or stages of change (tiab) or 5A's or [assess (tiab) and advise (tiab) and garee (tiab) and assist (tiab) and arrange(tiab)] or lifestyle counselling (tiab) or lifestyle counselling (tiab) or behaviour change intervention (tiab) or behaviour change intervention (tiab)		OR
				health behavior change (tiab) or health behaviour change (tiab) or behaviour change (tiab) or behavior change (tiab)

Tabelle: Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (E)

- E1 **Population:** Erwachsene (≥ 18 J.) Individuen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko
- E2 **Intervention:** Lebensstilberatung
- E3 **Outcome:** Verhaltensänderung > 6 Monate
- E4 Hausarztrelevante Beratungs-Interventionen

Ausschlusskriterien (A)

- A1 Individuen nach Herzinfarkt oder Schlaganfall (Rehabilitation)
- A2 Ausschließlich Raucherberatung in Telefonhotlines
- A3 Interventionen die primär auf Gewichtsverlust abzielen
- A3 Interventionen bei Kindern oder Jugendlichen
- A4 Nicht hausarztrelevante Interventionen (Setting: Arbeitsplatz, Ausbildungsplatz oder Public Health)
- A5 Follow-up ≤ 6 Monate
- A6 Publikationen ohne Volltext in englischer oder deutscher Sprache

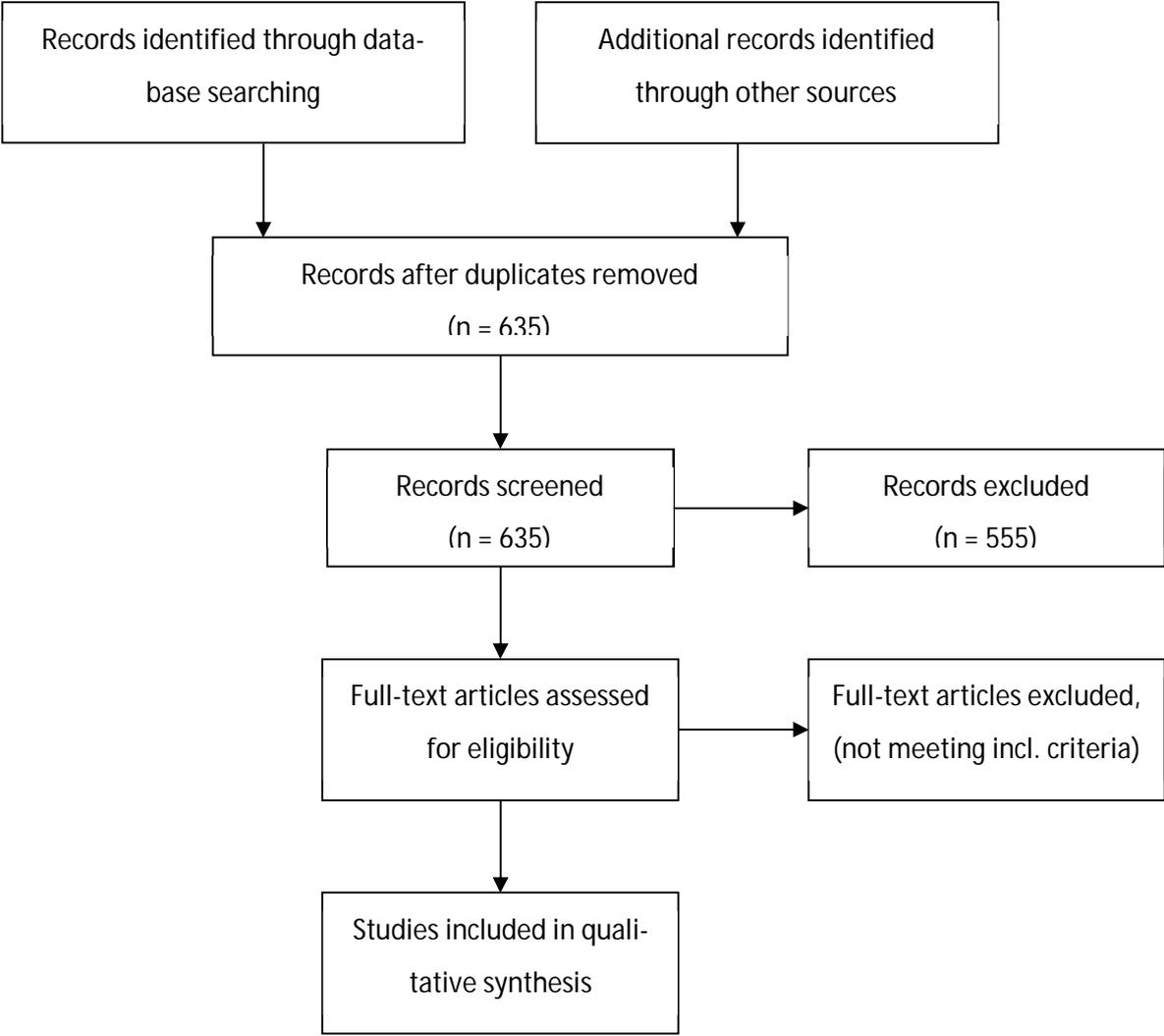
- A7 Publikationen, die ausschließlich im Abstract vorliegen
- A8 Publikationen, die nicht in Form von Metaanalysen, Reviews oder RCTs vorliegen
- A9 Publikationen, die vor dem Jahr 2000 erschienen sind

3.1.2 Ergebnisse

3.1.2.1 Suche

Die gefundenen Treffer wurden nach Ein-und Ausschlusskriterien (Tabelle 1) untersucht. Zunächst wurde ein Titel und Abstract-Screening durchgeführt, dann wurden die Volltexte gescreent. Insgesamt wurden 625 Artikel durch die systematische Recherche identifiziert, weitere 11 Artikel wurden per Handsuche identifiziert. Einen Überblick über die Literaturrecherche gibt Abb. 1.

Abbildung: Flowchart Literaturrecherche



3.1.2.3 Zusammenfassung Rechercheergebnisse:

Es wurden 5 systematische Reviews, eine Metaanalyse und 13 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen. Insgesamt zeigten sich die eingeschlossenen Studien und Reviews sehr heterogen hinsichtlich des Detailgrades mit dem die Interventionen und die Elemente der Beratung beschrieben wurden und hinsichtlich ihrer Qualität. So waren folgende für die Fragestellung wichtige Kernelemente der Beratung (Intervention) nicht immer eindeutig beschrieben:

- Setting der Intervention
- Professionen und Eigenschaften der Berater, sowie Art und Umfang durchgeführter Schulungen
- Eigenschaften der Zielpopulation
- Inhalte oder Elemente der Beratung
- Art der Beratungsvermittlung (z.B. von Angesicht zu Angesicht oder telefonisch)
- Intensität der Beratung (Häufigkeit und Dauer)
- Adhärenz zu den Interventionsprotokollen

Erschwert wurde die Interpretation der Ergebnisse dadurch, dass keine einheitliche Terminologie für die Elemente verhaltensorientierter Beratung existiert [1] und dass Interventionen, die eine exakte Beschreibung verhaltensorientierter Strategien enthielten von Psychotherapeuten durchgeführt wurden und dann nicht ohne Weiteres auf das hausärztliche Setting übertragen werden können. Auch fanden viele der Interventionen im Public-Health-Setting statt und richteten sich an Gesunde oder übergewichtige Freiwillige. Die meisten Studien bezogen sich auf Verhaltensänderungen bezüglich körperlicher Aktivität und/oder gesunder Ernährung, wobei hierbei die Reduktion der Gesamtfettaufnahme oder die Aufnahme gesättigter Fettsäuren gegenüber der Steigerung der Zufuhr von Ballaststoffen und/oder Obst und Gemüse im Vordergrund stand.

Prinzipiell konnte gezeigt werden, dass eine umfassende Beratung zu Lebensstilfaktoren (Ernährung, Bewegung und Rauchen) bei Individuen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu erwünschten Verhaltensänderungen führt [2]. Verhaltensorientierte Beratungs-Interventionen von 6 wöchiger bis 19 monatiger Dauer führten zu einer Steigerung selbstberichteter körperlicher Aktivität von 30-60 Minuten/ Woche [3]. Ferner wurde über eine Reduktion der Gesamtkalorienzufuhr und der Zufuhr von (gesättigten) Fettsäuren sowie der Steigerung des Verzehrs von Obst und Gemüse und von Ballaststoffen berichtet [3].

3.1.2.3.1 Inhalte und Techniken der Beratung (Behaviour change techniques – BCTs)

Insgesamt wurden 26 verschiedene BCTs, abgeleitet aus theoretischen Modellen zur Verhaltensänderung, wie z.B. dem transtheoretischen Modell [4], der sozial-kognitiven Theorie [5] oder der Theorie des geplanten Verhaltens [6,7], identifiziert (siehe Appendix) [1]. In Interventionen wurden verschiedene BCTs in Kombination angewendet. Es zeigte sich, dass Individuen, deren Beratung BCTs beinhaltete bessere verhaltensbezogene Ergebnisse erreichten als die Kontrollgruppen [8]. Die durchschnittliche Anzahl verhaltensbezogener BCTs lag bei 3,1 pro Intervention. Auch konnte gezeigt werden, dass die Kombination verhaltensorientierter Beratungstechniken effektiver bezüglich Verhaltensänderungen ist als die Anwendung einzelner Techniken, wie z.B. die Bereitstellung schriftlicher Informationen.[9] Als wirksamste Technik in Bezug auf Verhaltensänderungen wurde in einer umfassenden Metaanalyse die Selbstbeobachtung und das Monitoring des Verhaltens (T12: prompt self-monitoring of behavior) ermittelt [8]. Die Effektivität der Beratung konnte darüber hinaus gesteigert werden durch Anwendung von mindestens einer weiteren selbstregulativen BCT wie die Beschlussfassung hinsichtlich einer Verhaltensänderung(T4: prompt intention formation), spezifische Zielsetzung (T10: prompt specific goal setting), Überprüfung der zuvor gesetzten Ziele (T11: prompt review of behavioral goals) und der Bereitstellung von Feedback hinsichtlich des Verhaltens (T13: provide

feedback on performance) [8]. Das Cluster dieser fünf selbstregulierenden Techniken stellte sich als besonders effektiv im Hinblick auf eine Beratung zur Steigerung der körperlichen Aktivität und/oder zur Veränderung der Ernährungsgewohnheiten dar [3,8]. Die Effektivität der angewandten Techniken unterschied sich in Bezug auf das Zielverhalten (körperliche Aktivität oder Ernährung) nicht [8]. Es wurde jedoch auch die Effektivität verschiedener Techniken in verschiedenen Phasen der Verhaltensänderung [4] (stages of change – SOC nach Prochaska: Absichtlosigkeit, Absichtsbildung, Vorbereitung, Handlung, Aufrechterhaltung) untersucht: Hierbei zeigte sich, dass in der Phase der Aufrechterhaltung besonders die Techniken T22: Motivation zur Selbstreflektion und T26: Zeit-Management effektiv sind [3]. In einem weiteren Review wurde berichtet, dass verhaltensorientierte Strategien in verschiedenen Phasen der Verhaltensänderung unterschiedlich effektiv sind [10]. Multikomponenten-Interventionen, die verschiedene Beratungsstrategien kombinieren sind prinzipiell erfolgreich [11]; die optimale Kombination von Beratungsstrategien muss noch untersucht werden.[10]

Im Einzelnen wurden folgende verhaltensorientierte Beratungsstrategien untersucht:

- **Zielsetzung** (T10: prompt specific goal setting):
Individuen mit einer bestimmten Zielvorgabe sind erfolgreicher in der Verhaltensänderung [3,8,10]. Die Zielvorgaben sollen sich auf Verhaltensweisen fokussieren, die unter der Kontrolle des Individuums liegen, nicht auf klinische Parameter wie Blutdruck oder Cholesterin. Die Zielvorgabe ist umso erfolgreicher wenn sie spezifisch ist (z.B. komplexes Ernährungsmuster auf einzelne Zielvorgaben, wie z.B. 1x Fisch/ Woche herunterbrechen) und realistisch, je nach persönlichen Voraussetzungen, in einem absehbaren Zeitraum erreichbar ist.[10]Eine regelmäßige Überprüfung der festgelegten Ziele (T11: prompt review of behavioral goals) führt zu einer Effektivitätssteigerung der Beratung. [3,8,10]
- **Selbstmonitoring** (T12: prompt self-monitoring of behavior)
Die Bedeutung dieser Technik wurde durch Beobachtungsstudien und RCT bestätigt. [3,8,10] Die Technik dient der Bewusstwerdung von Verhaltensweisen und zur Identifikation von Barrieren. Durch die Selbstbeobachtung wird der Veränderungsprozess analysiert. Die Umsetzung kann durch Ernährungs- der Bewegungstagebücher oder auch Pedometer oder elektronische Selbst-Monitoring-Systeme (z.B. bei weight-watchers online) erfolgen. Die Selbstbeobachtung kann durch Aufforderungen per Email, APPs, Fax oder Telefon unterstützt werden.[10]
- **Feedback** (T13: provide feedback on performance)
Diese Technik ist zusammen mit Goal-Setting in erfolgreiche verhaltensbezogene Interventionen integriert. [3,8,10] Feedback dient im Wesentlichen der Motivierung von Individuen.
- **Motivierende Gesprächsführung (MI)** (T25: Motivational Interviewing)
MI ist eine direkte, personenzentrierte Form der Beratung, die auf die Ambivalenz bei Verhaltensänderung abzielt.
Folgende Kernprinzipien beschreiben die Technik der motivierenden Gesprächsführung : (1) Veränderungsmotivation geht vom Individuum selbst aus, und kommt nicht von außen; (2) Es ist Aufgabe des Individuums, nicht des Beraters Ambivalenz zu artikulieren und zu lösen; (3) Überreden ist keine gute Methode Ambivalenzen zu überwinden; (4) Der Beratungsstil ist ruhig und eruiierend; (5) Der Berater hilft dabei Ambivalenten zu untersuchen und zu lösen; (6) Veränderungsbereitschaft ist nicht ein persönliches Merkmal sondern das Ergebnis der interpersonellen Interaktion; (7) Die Therapeutische Beziehung ist eher eine partnerschaftliche als die einer Expertenrolle.
Die Technik der motivierenden Gesprächsführung [12] war hinsichtlich einer 4-monatigen Intervention mit in der Anwendung geschulten Beratern hinsichtlich der Ernährungsumstellung effektiv.[3]
Der Nachteil dieser Technik besteht darin dass sie Training von Beratern erforderlich macht. Berater sollen hierbei in der Rolle des Zuhörenden, des Verstärkenden, des die Reflektion Anregenden und des die Autonomie des Patienten Akzeptierenden geschult werden.[10]

Eine Beratungsintervention durch in der Technik des MI geschulten Krankenschwestern zeigte keinen Effekt in der Interventionsgruppe.[13]

- **Problem solving** (T5: Prompt barrier identification)
Diese Technik dient der Identifizierung und von Barrieren und deren Umgang. Sie besteht aus 5 Schritten: Identifizierung des Problems, Brainstorming zu möglichen Lösungen, Pros und Kons möglicher Lösungen bewerten, Lösungsplan erstellen, Erfolg bewerten. Interventionen, die Problem solving integriert haben, führten zu besseren Ergebnissen.[10]
- **Rückfallprophylaxe** (T23 relapse prevention):
Diese Technik beinhaltet die Bewusstmachung, dass gelegentliche Abweichungen vom Zielverhalten normal sind. Personen werden aufgefordert sich an Rückfall-Situationen zu erinnern, um Strategien herauszuarbeiten die hilfreich sind zukünftigen Rückfällen vorzubeugen. Diese Technik wurde in Studien seltener eigenständig untersucht, eher im Rahmen von Social support (T20: Plan social support or social change) oder Problem-Solving (T5: Prompt barrier identification).[10]
- **Stärkung der Selbstwirksamkeit**
Die Selbstwirksamkeit ist ein Konstrukt, das aus der sozial-kognitiven Theorie der Verhaltensänderung von Bandura abgeleitet wurde.[5] Die Selbstwirksamkeit, das das Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten zur Verhaltensänderung beschreibt, ist ein bedeutender Einflussfaktor auf das Verhalten – unabhängig von objektiven individuellen Fähigkeiten. Es handelt sich hierbei nicht um eine einzelne Technik, sondern vielmehr um eine Strategie, die mehrere BCTs einschließt. Die Selbstwirksamkeit kann gesteigert werden durch:
 - ‚Mastery experiences‘: Zielerreichung → Festlegung kurzfristig erreichbarer Ziele
 - ‚Vicarious experience‘: Vorbilder → Gruppeninterventionen
 - ‚Verbal persuasion‘: Beratungstechnik (Schwächste Quelle der Verstärkung)
 - ‚Psychological feedback‘: Positive Zielsetzung → Gewinn durch Verhaltensänderung herausstellen.Die Stärkung der Selbstwirksamkeit ist in erfolgreiche verhaltensbezogene Interventionen integriert.[10]

3.1.2.3.2 Übermittler der Beratung

Der Einfluss der Profession des Beraters auf das Beratungsergebnis wurde in syst. Reviews untersucht. Hierbei fanden sich heterogene Ergebnisse. Es fand sich jedoch Evidenz aus einzelnen RCTs, dass Interventionen von einer Vielfalt an Gesundheitsberufen (Ärzte, Krankenschwestern bzw. MFA, Ernährungsberater, Sporttherapeuten und Laien) (mit entsprechender Schulung) effektiv sind in Bezug auf die Beratung zu körperlicher Aktivität und Ernährung [3,8].

3.1.2.3.3 Setting

Effektive Interventionen sind in verschiedenen Settings beschrieben: Primary care, Public Health, Arbeitsplatz, zu Hause und Gemeinde. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Effektivität der Beratungen zwischen Primary care, Gemeinde und Arbeitsplatz nach 6-monatigen Interventionen gefunden [3,8].

3.1.2.3.4 Individuelle versus Gruppenberatung

Die Untersuchung hinsichtlich der Durchführung der Beratung in Einzelgesprächen oder Gruppen zeigte unterschiedliche Ergebnisse. Es fand sich Evidenz durch einzelne RCTs, dass sowohl individuelle, gruppenbasierte und gemischte Interventionen effektiv sind in Bezug auf die Steigerung körperlicher Aktivität und die Änderung des Ernährungsverhaltens [3,8].

3.1.2.3.5 Phasenspezifische Beratung

Es gibt Hinweise darauf dass eine Berücksichtigung der Veränderungsmotivation [4] in der verhaltensorientierten Beratung hilfreich ist.[14] So zeigten sich z.B. Individualisierte (Berücksichtigung der Motivationslage: Absichtslosigkeit, Absichtsbildung, Vorbereitung, Handlung, Aufrechterhaltung) schriftliche oder Medieninformation effektiver als nichtindividualisierte Materialien.[10]

3.1.2.3.6 Intensität der Beratung – Häufigkeit und Dauer von Kontakten

Im Vergleich zu Interventionen, die einmalig durchgeführt werden, sind geplante Folgekontakte effektiver in Bezug auf Verhaltensänderungen.[10] Da neue erlernte Verhaltensweisen häufig verloren gehen sobald die Intervention beendet ist, sind Folgekontakte zur Verstärkung und Aufrechterhaltung des Wunschverhaltens in der Phase der Aufrechterhaltung [4] besonders wichtig.[10] Folgekontakte können persönlich, telefonisch [15], per email, oder per Internet erfolgen. Gruppenkontakte können soziale Unterstützung gewährleisten.[10] Telefonische Folgekontakte haben sich insbesondere als effektiv in der Beratung zur komplexen Ernährungsumstellung erwiesen.[16]

3.1.2.3.7 Übertragung der Ergebnisse auf das hausärztliche Setting

Obwohl viele Hausärzte eine verhaltensorientierte Beratung im Rahmen der Versorgung von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sinnvoll erachten, werden gleichzeitig Barrieren genannt, die die Umsetzung im Praxisalltag erschweren: Vorrangig werden hierbei Zeitmangel, mangelnde Infrastruktur, ungenügende Systemunterstützung, fehlende Vergütung und die Fokussierung der Patienten auf akute Gesundheitsprobleme und mangelnde Fähigkeiten bezüglich verhaltensorientierter Beratungstechniken genannt.[17] Es zeigt sich, dass einige der beschriebenen Strategien nicht ohne weiteres in Hausarztpraxen angewendet werden können, insbesondere diejenigen Strategien, die umfangreiche Schulungen erforderlich machen.[18,19] Es kann es hilfreich sein medizinische Fachangestellte (MFAs) in die Beratung mit einzubeziehen und Folgekontakte zur Steigerung der Motivation und zur Bereitstellung von Feedback telefonisch zu gewährleisten.[15] In der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen spielt die kontinuierliche hausärztliche Versorgung, in der der Hausarzt Kenntnisse über die individuellen Lebensbedingungen seiner Patienten in der Beratung nutzen kann, eine wichtige Rolle. [20] Die untersuchten Studien geben Hinweise darauf, dass eine weniger intensive Beratung durch Hausärzte einer intensiven Beratungsintervention durch in der Technik der motivierenden Gesprächsführung geschulten Ernährungsberater und Physiotherapeuten nicht unterlegen ist.[21] Eine hausärztliche Beratungsintervention, die nur wenige Beratungsstrategien beinhaltete, war darüberhinaus erfolgreicher in Bezug auf die Steigerung körperlicher Aktivität als eine intensivere Vergleichsintervention, die von geschulten Gesundheitsberatern (Psychologen) durchgeführt wurde.[22] Zu dem gleichen Resultat hinsichtlich der Steigerung körperlicher Aktivität bei Männern kam auch die „Activity counselling Studie“. Hier wurde lediglich bei Frauen ein geringerer Effekt auf die körperliche Aktivität in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Routineberatung durch den Hausarzt festgestellt.[23] In Bezug auf die Beratung zur Steigerung körperlicher

Aktivität hat sich gezeigt, dass die alleinige Erfassung des Verhaltens (durch geeignete Fragebögen) unabhängig von der angewandten Beratungsstrategie zur einer Steigerung der körperlichen Aktivität führte.[24] Die Autoren erklärten sich diese Ergebnisse dadurch, dass das Erhebungsinstrument zur Selbstbeobachtung und zum Monitoring des Verhaltens wesentlich beiträgt. In der Praxisroutine mangelt es jedoch an der Verfügbarkeit geeigneter Erhebungsinstrumente.[25] Es sollte daher angestrebt werden, eine möglichst geringe Anzahl evidenzbasierter und praktikabler verhaltensorientierter Beratungstechniken ressourcenschonend in die Praxisroutine zu integrieren. Hier bieten sich insbesondere die beschriebenen 5 selbstregulativen Techniken an, die sich in der Literatur am wirksamsten herausgestellt haben: Die Beschlussfassung hinsichtlich einer Verhaltensänderung(T4: prompt intention formation), die spezifische Zielsetzung (T10: prompt specific goal setting), die Überprüfung der zuvor gesetzten Ziele (T11: prompt review of behavioral goals) die Selbstbeobachtung und das Monitoring des Verhaltens (T12: prompt self-monitoring of behavior und die Bereitstellung von Feedback hinsichtlich des Verhaltens (T13: provide feedback on performance). [3,8]

Ein einfaches Modell zur Umsetzung dieser Beratungstechniken in der Hausarztpraxis unter Berücksichtigung der Phasen der Veränderung und der Veränderungsbereitschaft, stellt die 5A-Strategie dar, deren Wirksamkeit hinsichtlich verschiedener Verhaltensweisen und Erkrankungen belegt ist.[15,26-29] Ziel ist nicht nur eine Systematisierung der Beratungsaktivität, sondern auch eine verstärkte Kontinuität, eine zielgerichtete, motivationsabhängige Unterstützung der Betroffenen und eine höhere Patientenorientierung.

Das Modell beinhaltet eine Folge fünf evidenzbasierter Kurzinterventions-Schritte:

1. **Assess:** Erfassen des Risikoverhaltens und der Veränderungsbereitschaft (Motivation, Verhalten, Wissen).
2. **Advise:** Direkte, deutliche Empfehlung zur Verhaltensänderung.
3. **Agree:** Festlegung von gemeinsamen Zielen unter Berücksichtigung der Änderungsbereitschaft.
4. **Assist:** Unterstützende Maßnahmen unter Berücksichtigung der Änderungsbereitschaft.
5. **Arrange:** Vereinbarung und Durchführung von Folgekontakten.

Hierbei spielt das Assessment des Verhaltens sowie der Veränderungsbereitschaft eine wesentliche Rolle. Ohne geeignete Assessmentinstrumente und eine geeignete Dokumentation, die es ermöglicht die z.B. die Veränderungsbereitschaft oder festgelegte Ziele festzuhalten, ist eine strukturierte Bereitstellung der einzelnen Beratungsschritte kaum möglich.

Tabelle 1: Systematische Reviews und Übersichtsarbeiten

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
2. Blokstra 2010; OQAQ*= 10	1990-2007 16 Publikationen CVD-Patienten 21 Publikationen high-risk Indivi- duen	Multifaktorielle Lebensstilinter- ventionen ohne nähere Erläute- rungen	Erhöhung körperlicher Aktivität, Verbesserung der Ernährung, Verminderung des Anteils an Rau- chern. Ergebnis: Bei Patienten mit manifester CVD und Risikopatienten ohne manifeste Erkrankung verbessern multi- faktorielle verhaltensorientierte Interventionen verhaltensbezogene Outcomes.
7. Greaves 2011 OQAQ= 16	1998-2008 30 Systematische Reviews Individuen mit ei- nem erhöhten CV- Risiko oder einem erhöhten Diabe- tes-Risiko	Wirksamkeit verhaltensbezoge- ner Interventionen im Hinblick auf: <ul style="list-style-type: none"> • Theoretische Basis • Art der Beratung (indivi- duell; Gruppe) • Berater (GP, Ernäh- rungsberater) • Intensität • Charakteristika der Ziel- bevölkerung • Setting Auf gesundheitsbezogene Ver- haltensweisen.	Outcomes: Körperliche Aktivität, Ernährung: Ergebnisse: - Interventionen (Dauer: 6 Wo bis 19 Mo) zur Steigerung der körperlichen Aktivität führen zu einer mäßigen Steigerung selbst berichteter Bewegung von durchschnittlich 30-60 min/ Woche. 1++ - Ernährungsbezogene Intervention (Dauer: 6 bis 19 Mo) führen zu einer Verbesserung selbst berich- teter ernährungsbezogener Outcomes : Gesamtkalorienzufuhr, Zufuhr von Fetten, Ballaststoffen, Obst und Gemüse. 1+/- - Theoretische Basis: <ul style="list-style-type: none"> • Uneinigkeit in bezug auf die Überlegenheit eines bestimmten theoretischen Konstrukts (z.B. Social Cognitive Theory) 2+ • Positive Auswirkungen bestimmter Theorie-basierter Cluster auf bewegungs- und ernährungsbezo- gene Outcomes → Selbstregulierende Techniken: ‚specific goal-setting‘, ‚prompting self-monitoring‘, ‚providing feedback on performance‘ and ‚goal review‘. 2+ - Techniken der verhaltensorientierten Beratung (Erläuterung in [1]): <ul style="list-style-type: none"> • ‚providing instruction, establishing selfmonitoring of behaviour, use of relapse prevention tech- niques‘ → effektiv in der Ernährungsberatung. 1+, 2+ • ‚prompting practice, establishing self-monitoring of behaviour, individual tailoring → effektive in der Beratung zur körp. Aktivität. 1+, 2+. Kurzberatungen mit ‚goal-setting‘ führten zu einer Steigerung der PA. 2+.

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
			<p>Goal-setting unter Zuhilfenahme von Pedometern (auch step-goals or step-diaries) führte ebenfalls zu einer Steigerung der PA. 2+</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Phase der Aufrechterhaltung: ‚time management techniques‘ und ‚encouraging self-talk‘ für diet und PA.2+ • MI: Effektiv in einer Intervention über 4 Monate bezüglich Diet und PA. 2+ <p>- Art der Beratung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemischte Resultate • Evidenz einzelner RCTs, dass sowohl individuelle, gruppenbasierte und gemischte Interventionen effektiv sind in Bezug auf Diet und PA.1+ <p>- Berater:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemischte Resultate • Evidenz einzelner RCTs, dass Interventionen von einer Vielfalt an Gesundheitsberufen (Ärzte, Nurses, Ernährungsberater, Sporttherapeuten und Laien) (mit entsprechender Schulung) effektiv sind in Bezug auf Diet und PA.1+ <p>- Intensität der Beratung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive Assoziation zwischen der Anzahl der Kontakte und selbst-berichteter Diet. 2- (low quality) • Kein klarer Zusammenhang in Bezug auf PA <p>- Charakteristika der Zielbevölkerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionen bezüglich Gewichtsverlust effektiv in Hoch- und Niedrigrisikopopulationen, kurzfristig auch im Hinblick auf PA • Keine Aussage zu Diet <p>- Setting:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effektive Interventionen sind in verschiedenen Settings beschrieben: Gesundheitsversorgung, Arbeitsplatz, zu Hause und Gemeinde. • Keine signifikanten Unterschiede bezüglich PA zwischen Primary Care, community und workplace nach 6-monatigen Interventionen. 1+ <p>Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergebnisse generalisierbar, nur teilweise in CV-Risikogruppen untersucht – jedoch übertragbar
9 Fjeldsoe 2011 USA		2000-2008 Fragestellungen: 1. Wie häufig berichten Interventionen zur Verhaltensänderung	<ul style="list-style-type: none"> - 26 verschiedene Beratungs- (interventions-) Strategien zur Modifikation von PA und Diet identifiziert - nur ein Drittel der identifizierten Studien berichtet über adäquates Follow-up, RCTs sogar nur ein Fünftel. - Diet Beibehaltung eher erreichbar als die Beibehaltung PA

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
		<p>bezügl Ernährung oder körperl. Aktivität über die Beibehaltung des Verhaltens nach der Intervention?</p> <p>2. Wie häufig wird das Wunschverhalten nach Interventionen beibehalten.</p> <p>3. Welche Interventionsstrategien sind erfolgreich bezüglich des Beibehaltens von Verhaltensweisen nach Intervention?</p>	<p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionen gingen häufiger mit der Beibehaltung von Verhaltensweisen einher wenn: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Vorselektion der Teilnehmer bezügl. des untersuchten Verhalts vorausging (Identifikation der Risikogruppe), • die Anzahl der Kontakte höher war, oder die Intervention länger dauerte (>24 Wochen). Die Ratio der Kontakthäufigkeit in Bezug auf die Dauer der Intervention zeigte keinen Effekt → wichtiger ist die längere Dauer der Intervention („am Ball bleiben“) • persönliche Kontakte (face to face) erfolgten, • die Interventionen mehr als 6 Verhaltensänderungsstrategien enthielten, • die Interventionen Follow-up-Aktionen beinhalteten, - Self-management support zeigt in der Phase der Beibehaltung keinen Effekt → unterschiedlicher Erfolg von Strategien, die am Anfang einer Verhaltensänderung und in den späteren Phasen erfolgreich sind.
<p>Handsuche 1. Artinian 2010 USA OQAQ=11</p>	<p>1997-2007</p>	<p>Lifestyle – Interventionen bei gesunden Erwachsenen und Risikopatienten mit dem Ziel der Gewichtsabnahme oder der RR-Senkung -</p>	<p>Outcomes: Gewichtsabnahme, Körperliche Aktivität, Ernährung, RR-Senkung</p> <p>Ergebnisse kognitiv verhaltensorientierter Veränderungsstrategien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Goal Setting (A): <ul style="list-style-type: none"> • Individuen mit einer bestimmten Zielvorgabe sind erfolgreicher in der Verhaltensänderung → Zielsetzung ist wichtig um eine erwünschte Verhaltensänderung zu erzielen. • Die Zielvorgabe ist umso erfolgreicher wenn sie spezifisch ist (z.B. komplexes Ernährungsmuster auf einzelne Zielvorgaben herunterbrechen), realistisch, in einem absehbaren Zeitraum erreichbar ist, je nach persönlichen Voraussetzungen. • Zielvorgaben sollen sich auf Verhaltensweisen fokussieren, die unter der Kontrolle des Individuums liegen, nicht auf klinische Parameter wie RR oder Chol. • Zielvorgaben sollen angemessen sein und regelmäßiges Feedback einschließen - Self-Monitoring (A): <ul style="list-style-type: none"> • Dient der Bewusstwerdung von Verhaltensweisen und zur Identifikation von Barrieren • Dient der Analyse des Veränderungsprozesses • Kann umgesetzt werden durch Ernährungs- der Bewegungstagebücher oder auch Pedometer (PA), elektronische Selbst-Management-Systeme • Kann unterstützt werden durch bestimmte Aufforderungen per email, APP, Fax...

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
			<ul style="list-style-type: none"> • Bedeutung durch Beobachtungsstudien und RCT bestätigt. - Planung von Häufigkeit und Dauer von Kontakten (A): • Im Vergleich zu Interventionen, die einmalig durchgeführt werden, sind geplante follow-up Kontakte effektiver in Bezug auf Verhaltensänderungen. • Follow-up Kontakte können persönlich, telefonisch, per email, oder per Internet erfolgen • Kombinationen mit Gruppentreffen kann soziale Unterstützung gewährleisten • Neue Verhaltensweisen gehen häufig verloren sobald die Intervention beendet ist. - Feedback und Bekräftigung (A): • Wichtig zur Motivierung von Individuen • Ist zusammen mit Goal-Setting in erfolgreiche verhaltensbezogene Interventionen integriert - Stärkung der Selbstwirksamkeit (A): • Die Selbstwirksamkeit ist ein bedeutender Einflussfaktor auf das Verhalten – unabhängig von individuellen Fähigkeiten • Selbstwirksamkeit kann gesteigert werden durch <ul style="list-style-type: none"> ○ ‚Mastery experiences‘: Zielerreichung → Festlegung kurzfristig erreichbarer Ziele ○ ‚Vicarious experience‘: Vorbilder → Gruppeninterventionen ○ ‚Verbal persuasion‘: Beratungstechnik (Schwächste Quelle der Verstärkung) ○ ‚Psychological feedback‘: Positive Zielsetzung → Gewinn durch Verhaltensänderung herausstellen • Die Stärkung der Selbstwirksamkeit ist in erfolgreiche verhaltensbezogene Interventionen integriert - Problem-Solving: • Besteht aus 5 Schritten: Identifizierung des Problems, Brainstorming zu möglichen Lösungen, Pros und Kons möglicher Lösungen bewerten, Lösungsplan erstellen, Erfolg bewerten. • Dient der Identifizierung und Umgang von Barrieren • Studien, die Problem-Solving integriert haben, führen zu besseren Ergebnissen - Rückfallprophylaxe: • Bewusstmachung, dass gelegentliche Abweichungen vom Zielverhalten normal sind • Personen werden aufgefordert sich an Situationen zu erinnern, um Strategien herauszuarbeiten die hilfreich sind Rückfällen vorzubeugen

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
			<ul style="list-style-type: none"> • In Studien seltener eigenständig untersucht, eher im Rahmen von Social support oder Problem-Solving - Motivational Interviewing (A): <ul style="list-style-type: none"> • Direktive, personenzentrierte Form der Beratung, die auf die Ambivalenz bei Verhaltensänderung abzielt • 7 Kernprinzipien: (1) Veränderungsmotivation geht vom Individuum selbst aus, und kommt nicht von außen; (2) Es ist Aufgabe des Individuums, nicht des Beraters Ambivalenz zu artikulieren und zu lösen; (3) Überreden ist keine gute Methode Ambivalenzen zu überwinden; (4) Der Beratungsstil ist ruhig und eruiierend; (5) Der Berater hilft dabei Ambivalenten zu untersuchen und zu lösen; (6) Veränderungsbereitschaft ist nicht ein persönliches Merkmal sondern das Ergebnis der interpersonellen Interaktion; (7) Die Therapeutische Beziehung ist eher eine partnerschaftliche als die einer Expertenrolle. • Training von Beratern erforderlich → Rolle des Zuhörenden, Verstärkenden, die Reflektion Anregenden und die Autonomie des Patienten Akzeptierenden. • Evidenzbasierte Technik zur Unterstützung von Verhaltensänderungen bezl. Diet und PA am häufigsten im betrieblichen Setting untersucht - Incentives: <ul style="list-style-type: none"> • Am häufigsten im betrieblichen Setting untersucht • Nur wenige Studien - Modeling: <ul style="list-style-type: none"> • Lernen am Vorbild (z.B. Beobachtung einer erfolgreichen Verhaltensänderung per Video oder eines Interviews und Adaptieren von Verhaltensmaßnahmen) • Verhaltensänderungsstrategie, die eher im Rahmen von Gruppeninterventionen oder Gewichtsreduktion angewendet wird Vermittlungsmöglichkeiten verhaltensorientierter Beratungsstrategien: <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Studienresultate bezügl. der Überlegenheit einzelner (sequentielle) versus mehrere (gleichzeitige) Zielverhaltensweisen

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
			<ul style="list-style-type: none"> • Individualisierte (auch Berücksichtigung der Motivationslage) schriftliche oder Medieninformation sind effektiver als nichtindividualisierte Materialien. • Gruppeninterventionen sinnvoll • Einzelinterventionen erfolgreich – bessere Möglichkeit der Individualisierung; Kombination mit tel. Follow-up; durchschnittlich 8.2 min Beratungszeit • Internet kann Gesundheitsberater unterstützen, alleinige webbasierte Programme bei Gewichtsverlust erfolgreich • Multikomponenten-Interventionen, die verschiedene Beratungsstrategien mit verschiedenen Vermittlungsmöglichkeiten kombinieren sind prinzipiell erfolgreich; die optimale Kombination von Beratungsstrategien muss noch untersucht werden. <p>Bewertung:</p> <p>- Die meisten der eingeschlossen Studien beziehen sich auf die Gewichtsabnahme als primäres outcome, manche beschreiben Änderungen der PA und Diet als sekundäre outcomes oder schließen jüngere gesunde Erwachsene in verschiedenen Settings ein → nicht alle spezifisch für Hausarztsetting und Population.</p> <p>Verhaltensbezogene Strategien und Übermittlungsformen werden jedoch gut beschrieben und Evidenz dargestellt.</p> <p>Kombination von mindestens zwei der beschriebenen Strategien zur Verhaltensänderung empfehlenswert.</p>
<p>Handsuche 5 Michie 2009 UK OQAQ=20</p>	<p>1990-2008 Metaanalyse 139 Studien bezüglich Beratung zur Ernährung und PA</p>	<p>Untersuchung der eingeschlossenen Studien zur Steigerung der PA oder Änderung der Ernährung auf angewandte BCTs** nach zuvor definierten 26 verschiedenen BCTs[1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (T1) provide information on behavior– health link, • (T2) provide information on consequences, 	<p>Outcomes:</p> <p>Zusammenhang zwischen Interventionscharakteristika und Interventionseffekten. Als Interventionscharakteristika wurden definiert und kodiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zielverhalten (PA oder diet) - Anzahl an BCTs (von 26 definierten) - Dauer der Intervention (Wochen) - Übermittler der Intervention (medizinisches Fachpersonal geschult oder ungeschult, nicht-med. Pers.) - Art der Übermittlung (Individuelle Beratung, Gruppenberatungen oder gemischt)

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
	101 Studien in die Metaanalyse einbezogen	<ul style="list-style-type: none"> • (T3) provide information about others' approval, • (T4) prompt intention formation, • (T5) prompt barrier identification, • (T6) provide general encouragement, • (T7) set graded tasks, • (T8) provide instruction, • (T9) model/ demonstrate the behavior, • (T10) prompt specific goal setting, • (T11) prompt review of behavioral goals, • (T12) prompt self-monitoring of behavior, • (T13) provide feedback on performance, • (T14) provide contingent rewards, • (T15) teach to use prompts/cues, • (T16) agree a behavioral contract, • (T17) prompt practice, • (T18) use of follow-up prompts, • (T19) provide opportunities for social comparison, • (T20) plan social support/social change, • (T21) prompt identification as role model/ position advocate, • (T22) prompt self talk, • (T23) relapse prevention, • (T24) stress management, • (T25) motivational interviewing, • (T26) time management. 	<ul style="list-style-type: none"> - Land (UK, Europa; USA oder andere) - Setting (Community, PC oder Arbeitsplatz) - Viele Sitzungen (ja oder nein) - Zeitpunkt der Ergebnismessung (sofort oder follow-up) - Zielpopulation (Geschlecht, benachteiligt, Niedrigeinkommen, Sitzend/wenig aktiv, adipös, KV-Risiko) <p>Ergebnisse:</p> <p>Interventionscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die durchschnittliche Anzahl angewandter BCTs pro Intervention lag bei 3.1. • Die Dauer der Interventionen variierte erheblich: 24,9 Wochen (SD 29,1 Wo) • Übermittler der Interventionen: in 13% geschultes medizinisches Fachpersonal, in 28% geschultes nicht-medizinisches Fachpersonal, in 59% kein Fachpersonal. • Format der Interventionen: 62% Individuen, Gruppe 17%, gemischt: 20%. • Setting: 55% Gemeinde, 25% PC, 20% Arbeitsplatz • Land: 61% USA, 11% Europa, 11% UK • Zielpopulationen: 34% waren körperl. wenig aktiv, adipös oder KV-Risikopatienten, 215 Frauen, 7% benachteiligt/ Niedrigeinkommen. <p>Zusammenhang zwischen Interventionscharakteristika und Interventionseffekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuen, die BCTs erhalten erreichen bessere verhaltensbez. Ergebnisse als die Kontrollgruppe • Insgesamt kleine Effektstärken (0.32 für PA und 0.31 für diet) • kein Einfluss des Zielverhaltens auf die Effektivität • Größter Einfluss: (T12) prompt self-monitoring of behavior, Effekt kann noch gesteigert werden durch Anwendung von mindestens einer weiteren selbstregulativen BCT: (T4) prompt intention formation, (T10) prompt specific goal setting, (T11) prompt review of behavioral goals, (T13) provide feedback on performance. • Andere Interventionscharakteristika (incl. Setting oder Übermittler der Intervention) differenzieren nicht hinsichtlich der Effektivität der Intervention!!! • Die Anzahl der angewandten BCTs korreliert nicht mit der Effektivität der Intervention, wohl aber der Inhalt der Intervention.

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
<p>Handsuche 10 Spencer USA 2006 OQAQ= 12</p>	<p>Studien bis 01. 08.2003 einge- schlossen Insgesamt 170 Studien einge- schlossen</p>	<p>3 Forschungsfragen in Bezug auf körperliche Aktivität:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Welche Evidenz besteht für die Anwendung TTM-Stadien angepasster Interventionen? 2. Welche Interventionsdesigns sind am erfolgreichsten? 3. Für welche Populationen sind TTM-Stadien angepasste Interventionen erfolgreich? 4. Wie können Anwender entscheiden welcher Staging-mechanismus für die Zielpopulation geeignet ist? 	<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Steigerung der körperlichen Aktivität - Fortschreiten in den SOCs <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 Studien untersuchten das TTM bei klinischen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und Adipositas. 4 Studien schlossen primary care Patienten ein. • RCTs zeigen Effekte stadienabhängiger Interventionen auf das Diabetes-Management und die Adherence zu Bewegungsprogrammen im Vergleich zu nicht -stadienabhängigen Interventionen. • • Es existieren 13 verschiedene Staging-Mechanismen, die in Populationsstudien verwendet wurden. Für diese Messinstrumente existiert nur geringe Evidenz hinsichtlich Validität und Reliabilität. Prinzipiell handelt es sich um Modifikationen des von Marcus et al entwickelten 5-stufigen validierten Algorithmus: The stages of exercise behavior change (SEBC) scale. [30] <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Die verwendeten Beratungstechniken waren in den untersuchten Studien sehr heterogen, so dass nur solche Studien im Sinne der Fragestellung interpretiert werden können, die stage-matched interventionen mit Standardberatungen verglichen haben. Dennoch wurden in den Interventionen unterschiedliche Beratungstechniken verwendet, die ebenfalls einen Einfluss auf das Ergebnis haben. So scheint das TTM als Gesamtkonstrukt fraglich bezüglich der Effektivität. Eine phasenspezifische Anwendung von Beratungstechniken erscheint aber sinnvoll.</p>

* OQAQ = Quality assessment tool for systematic reviews and meta-analyses [31]

** BCT = Behaviour change technology

Tabelle 2: Einzelstudien

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
1. Vermunt 2011; NL; RCT Evidenzgrad: 1-	764 Individuen mit einem hohen Diabetes Typ 2- Risiko (FINDRISK score \geq 13) 18 Monate	Intervention: - Eingangsgespräch mit GP - 11 Konsultationen zu je 20 Min über 2.5 Jahre durch GP* und nurse-practitioner geschult in MI - 5 x 1h-Gruppenmeetings mit Ernährungsberatern und Physiotherapeuten - persönliches 1h-Gespräch mit Ernährungsberater Kontrolle: - Eingangsgespräch mit GP : mündliche und schriftliche Informationen über Diabetes Typ 2, dem Risiko daran zu erkranken und der Präventionsmöglichkeit durch Bewegung und Ernährung - Kontrollmessungen: Baseline, 6 und 18 Mo	Körperliche Aktivität: (Fragebogen) Ausmaß körperlicher Aktivität (Gesamt - min/Woche): Ergebnis: Zunahme der Gesamtaktivität nach 6 Mo, Verringerung nach 18 Mo - Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich moderater bis hoher Intensität Ernährung: (FFQ) Gesamtenergiezufuhr, Zufuhr an Gesamtfett, Zufuhr gesättigter Fettsäuren Zufuhr von Ballaststoffen Ergebnis: - Verringerung der Gesamtfettaufnahme in beiden Gruppen, Unterschiede n.s. - Verringerung der Aufnahme ges. FS nur in der Kontrollgruppe signifikant - Ballaststoffaufnahme geringer in bd. Gruppen Gesamtbewertung: - Nur geringe Veränderungen verhaltensbezogener Outcomes - Intensive Beratung mit Nurse-practitioner, Ernährungsberater und Physiotherapeut gegenüber alleiniger Hausarztberatung nicht überlegen
6. Goode 2011 Australia RCT ,Logan Healthy Living Program'	228 Patienten mit Diabetes Typ 2 oder Hypertonie in sozial benachteiligten Regionen 12 Monate	Intervention: - Wöchentliche oder 14-tägige Telefonate über 1-4 Monate - Monatliche Telefonate in der Phase der Aufrechterhaltung über Monate 5-12 - Inhalte entsprechend dem 5A-Konzept: <ul style="list-style-type: none"> • assess • advise on PA and diet 	Körperliche Aktivität: (validierter Fragebogen) Zunahme der körperlichen Aktivität (moderate to vigorous) um 78 min/ Woche in bd. Gruppen Ernährung: (validierter FFQ) In der Interventionsgruppe signifikant bessere Ergebnisse für: Zufuhr an Gesamtfett, Zufuhr gesättigter Fettsäuren, Gemüse- und Obstverzehr und Zufuhr von Ballaststoffen

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
Evidenzgrad: 2-		<ul style="list-style-type: none"> • assist: goal setting persönlicher Handlungsplan • arrange: telefon. Follow-up <p>- Aushändigung eines Arbeitsbuchs zu Beginn</p> <p>- MI während der Telefonate</p> <p>- Schwerpunkt auf ‚problem solving‘ und ‚community support‘</p> <p>- Berater: Bachelor oder Master Abschluss in versch. Gesundheitsberufen oder Public Health</p>	<p>Analyse der Interventionsgruppe hinsichtlich Dosis-Wirkung:</p> <p>- Anzahl der Telefonate über die gesamte Interventionszeit (12 Mo) ist lediglich signifikant assoziiert mit der Steigerung des Obstverzehrs</p> <p>- In der Erhaltungsphase (Mo 5-12) ist die Steigerung der körperlichen Aktivität mit der Anzahl der Telefonate assoziiert.</p> <p>Gesamtbewertung:</p> <p>- Die Dosis der Intervention ist von sozialen Faktoren abhängig: z.B, Rentenalter → Zeit</p> <p>- In der Phase der Aufrechterhaltung Dosis der Telefonate besonders wichtig, insbesondere für komplexere Verhaltensweisen</p>
11. De Greef 2010 Belgien RCT Studie unterpowered	67 Patienten mit Diabetes Typ 2 Intervention A: 22 P. Intervention B: 21 P Kontrolle: 24 P 12 Monate	März – Juni 2007 - Intervention A: <ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Beratung zu PA von GP in 3 persönlichen Kontakten zu je 15 min • Strategien: Goal-setting, Entscheidungsbalance, Rückfallprophylaxe • GPs erhielten eine 10 min train-the trainer Schulung vom Verhaltensexperten - Intervention B: <ul style="list-style-type: none"> • Gruppenberatung zu PA von einem geschulten Verhaltensberater (Psychologe) → 3x 90 min über 12 Wo • MI zu Beginn • Strategien: Bewusstseinschärfung, Selbstmonitoring, goal-setting, Steigerung der Selbstwirksamkeit, Entscheidungsbalance, Gegenkonditionierung, Problem-Solving, Rückfallprophylaxe, Feedback <p>- Kontrolle: keine Beratung</p>	<p>- Primäre outcomes: Pedometer –basierte und selbst berichtete PA</p> <p>- Weitere outcomes: Gewicht, Hüftumfang, Nüchterblutzucker, HbA1C, Gesamtcholesterin</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>- Anstieg der Pedometer-basierten PA in allen drei Gruppen: A= 1706, B=837, C=313 mit stärkstem Anstieg in Gruppe A</p> <p>- Anstieg der selbstberichten PA in Gruppe A und B, Abfall in C mit stärkstem Anstieg in Gruppe A.</p> <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Obwohl die Gruppenberatung erfolgreicher in Bezug auf das Ergebnis war führte die individuelle Beratung ebenfalls zu einem Anstieg des Zielverhaltens → mögliche Ursachen. Zeitfaktor, höhere Anzahl eingesetzter Verhaltensstrategien, Gruppenaustausch (social support)</p>

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
		Hilfsmittel: Pedometer und Bewegungstagebuch → goal setting	
12. Heinrich 2010 Netherlands Cluster RCT	369 P mit Diabetes Typ 2 12-24 Monate	2006-2008 Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • MI-Beratungstraining für nurses: 2x 5 h, Feedback→Insgesamt 21.5 h Beratungstraining • Vierteljährige Beratungen zu je 20 min durch geschulte Nurses Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • Usual Care: Vierteljährige Beratungen durch ungeschulte Nurses <p>- Für beide Gruppen Zugang zu einem Web-basierten Schulungsprogramm</p>	Outcomes: <ul style="list-style-type: none"> - Fettverzehr, Gemüse-und Obstverzehr (validierter FFQ) - PA (IPAQ) Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> - keine Effekte in der Interventionsgruppe Gesamtbewertung: <p>Die Beratung durch in MI geschulte nurses bringt keine Effeksteigerung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Beide Gruppen haben allerdings Zugang zu einem webbasierten Schulungsprogramm, das Verhaltensänderungsstrategien enthält. Möglicherweise sind MI-Grundsätze schwerer zu vermitteln und umzusetzen als angenommen.</p>
34 Eakin 2009 Australien RCT	434 Patienten mit Diabetes Typ 2 oder Hypertonie in sozial benachteiligten Regionen 228 I, 206 C 12 Monate	2005-2007 Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Workbook mit Informationen und Pedometer • 18 Telefongespräche über 12 Monate durch Berater, geschult in Techniken und Konstrukten der „social cognitive theory“ und MI, 5A-Ansatz (goal setting, individualisierter Plan, follow-up) • Erreichte mediale Anzahl an Telefonaten: 13, mittlere Dauer: 18,2 min Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> • Usual Care: Nach jedem Assessment (Baseline, 4 und 12 Monate) Briefe mit kurzem Feedback 	Outcomes: <ul style="list-style-type: none"> - Kalorien aus der Aufnahme von Gesamtfett und gesättigten Fetten, Gemüse- und Obstverzehr, Aufnahme von Ballaststoffen in Gramm (validierter FFQ) - PA: Einheiten und Minuten moderater oder anstrengender PA pro Woche (validierter Q) - Messzeitpunkte: Baseline, 4 und 12 Monate Ergebnisse körperliche Aktivität: <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der PA in bd. Gruppen zwischen 71 und 85 min/Woche, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Ergebnisse Ernährung:

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
		über Assessment –Werte und Selbsthilfematerialien	<ul style="list-style-type: none"> Abnahme Gesamtfettaufnahme und Aufnahme gesättigter FS, Anstieg des Obst- und Gemüseverzehrs und Anstieg der Aufnahme von Ballaststoffen <p>Gesamtbewertung: Kein zusätzlicher Benefit durch telefonische Beratung hinsichtlich PA, jedoch deutliche Effekte hinsichtlich Ernährung. Mögliche Erklärung: Komplexere Verhaltensweisen brauchen häufigere Kontakte → viele Hinweise zur praktischen Umsetzung erforderlich (z.B. Ernährungsplan oder Empfehlung praktisch: 1 Scheibe Vollkornbrot/ Tag besser als 30g Ballaststoffe)</p>
39_Harting 2006 NL RCT	1300 Risikopatienten mit einem Risikoscore > 20% 630 C, 670 I 18 Monate	1999-2003 Kollaboration zwischen Hausarzt und Gesundheitsberater. Gesundheitsberater bestehen aus einem spezialisierten Praxisassistenten und einem Ernährungsberater, beide geschult in verhaltensorientierten Beratungstechniken Ziel: synergistische Effekte zur Lebensstilberatung nutzen Intervention: <ul style="list-style-type: none"> Erstellung eines kompletten Risikoprofils Evaluation und Therapieoptimierung durch GP Gesundheitsberater: Beratung zu gesundem Lebensstil und Medikamententreue Unterstützung der Beratung durch schriftliches Informationsmaterial „Rauchstopp-Pakete“ mit Nikotinersatzpräparaten oder Bupropion 	<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aufnahme gesättigter Fettsäuren ≤ 10% der Gesamtfettaufnahme, diese nicht höher als 35% der Gesamtkalorienaufnahme (validierter FFQ) körperliche Aktivität mindestens 30 min an 5-7 Tagen/ Woche (validierter Fragebogen) Rauchstopp (Rauchen während der letzten 7 Tage) Messzeitpunkte: Baseline, 4 und 18 Monate <p>Ergebnisse GP-Risikoberatung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesundheitsberater stellten fest, dass nur 57% der Patienten eine Risikoevaluation durch den GP erhalten hatten <p>Ergebnisse körperliche Aktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anstieg der PA nur bei Patienten, die bei Baseline übergewichtig waren <p>Ergebnisse Ernährung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abnahme Gesamtfettaufnahme und Aufnahme gesättigter FS nach 4 Mo, geringerer Effekt auch noch nach 18 Mo vorhanden

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
		<ul style="list-style-type: none"> • Telefonkontakte wenn gewünscht • Rückkopplung mit GP <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usual Care: Nach jedem Assessment (Baseline, 4 und 12 Monate) Briefe mit kurzem Feedback über Assessment –Werte und Selbsthilfematerialien 	<p>Ergebnisse Rauchstopp:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Implementierung der Beratungsstrategie und Kollaboration nicht optimal – Stärkung des GP-Anteils. Rauchstopp-Beratung möglicherweise separat betrachten und durchführen</p>
56 Little UK RCT	1999-2002 151 Patienten mit mindestens einem kardiovaskulärem RF Follow-up: 1Mo, Einschluss dennoch wegen geeignetem Kollektiv und Setting	3 Interventionen, die jeweils gegen eine Kontrolle untersucht wurden: Intervention 1: <ul style="list-style-type: none"> • Rezept über 30 minütigen schnellen Marsch (brisk walking), 5x/ Woche mit Erläuterungen dazu Intervention 2: <ul style="list-style-type: none"> • Beratung durch nurses – gleiche Inhalte wie Rezept • Detaillierte Auseinandersetzung mit Motivation entsprechend der theory of planned behaviour • Individualisierter Handlungsplan Intervention 3: <ul style="list-style-type: none"> • Ausgabe schriftlicher Informationen (Health Education Authority booklet) 	<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physical activity monitor (questionnaire) • Stages of Change • Canadian Home Step Test • 6 –minute walking test <p>Ergebnisse körperliche Aktivität:</p> <p>- Einzelinterventionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe <p>- Kombinierte Interventionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensive Interventionen, die das ärztliche Rezept und die verhaltensorientierte Beratung kombinieren führen zu einer Steigerung der körperlichen Aktivität und den angewendeten Fitness-Tests. • Je geringer die Motivation der Patienten zu Beginn, desto mehr hängt die Steigerung der PA von der Beratungsintensität ab <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Studie , die speziell auf das hausärztliche Setting zugeschnitten ist und auf die kardiovaskuläre Risikopopulation abzielt.</p>
59 Elley Neuseeland	2000-2001	<p>Green Prescription Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GPs erhalten ein vier-stündiges Training über MI-Techniken 	<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PA (moderat oder intensive) $\geq 2\frac{1}{2}$ Stunden/ Woche (Physical activity questionnaire) • Berechnung der verbrauchten kcal/Kg/Woche

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
2003 Cluster RCT	878 Patienten mit Bewegungsmangel Einschluss, da die Basline data auch cv-RF zeigen 12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die im Vortest als ‚sedentary‘ identifiziert wurden erhalten einen Fragebogen, der auch die Bereitschaft zur Verhaltensänderung erfasst • Beratung durch GP, individuelle Zielsetzung und Verordnung dieser Zielsetzung durch Rezept • Fax des Rezeptes zu den lokalen Sportorganisationen • Experten aus diesen Sportzentren beraten die Patienten telefonisch 10-20 min über 3 Mo • Informationen zu Sportaktivitäten oder motivierendes Material wird vierteljährlich versandt • Feedback durch Praxispersonal 	<ul style="list-style-type: none"> • Framingham risk score <p>Ergebnisse körperliche Aktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Interventionsgruppe erreichen 66/ 451 das Bewegungsziel (14,6%) in der Kontrollgruppe 21/ 427 (4,9%) <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Von jeder 10. PA-Verordnung erreicht eine die gewünschte Intensität PA. Jedoch Schulung GP und Einbezug von Sporteinrichtungen erforderlich</p>
60 Loreto Italien RCT	2 Jahre Laufzeit 340 Pat. mit Diabetes Typ 2, 182 Intervention, 158 Kontrolle 24 Monate	<p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche 30-minütige Beratung durch physician eines Diabetes Centers mittels eine Checkliste mit den Rubriken: <ul style="list-style-type: none"> - Motivation → Aufzeigen von Benefits - Selbstwirksamkeit → Step by step Zielsetzung - Vorlieben in bezug auf PA - Support → Einladung von Familienangehörigen - Veränderungsbereitschaft - Barrieren • Telefonkontakt 1 Monat nach der Initialberatung (15 min) • Praxiskontakt (15 Min) jedes Quartal <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übliche Beratung zu Ernährung und PA in einer regulären 30 Minuten Visite • Übliche Kontakte vierteljährlich 	<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PA (Physical activity questionnaire), Stunden/ Woche und Einschätzung in METs – Ziel > 10 METs/ Woche <p>Ergebnisse körperliche Aktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steigerung der PA von 1 METs/h/Woche zu 27,1 METs/h/Woche im Vergleich zu 4,1 MET/h/Woche (nach 24 Monaten) • Zielerreichung Intervention: 69%, Kontrolle 18% <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Regelmäßige Beratungseinheiten können den Anteil körperlich aktiver Patienten versiebenfachen. Möglicherweise Schulung der Ärzte notwendig.</p>
61 Korhonen Finnland	715 Patienten mit Hypertonie (18-74y), 360	24 Monate <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppenmeeting, Erläuterungen zum Ausfüllen der Fragebögen und der Urinsammlung 	<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernährungsfragebogen (4 day food record) • 24 h Urin • Körpergewicht • Blutdruck

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
2003 RCT	Intervention, 355 Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> • Schulung der Praxisnurses durch Ernährungsberater • 4 Beratungstermine im ersten Jahr • 3 Beratungstermine im zweiten Jahr • Material durch Ernährungsberater zusammengestellt • Bereitstellung einer ‚Follow-up card‘ die zum Monitoring und zum schriftlichen Feedback genutzt wurde • GP Kontakte nach einem und nach zwei Jahren • 2 Gruppensitzungen mit dem Ernährungsberater <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übliche Konsultationen 	<p>Messzeitpunkte: Baseline, 12 Mo und 24 Mo</p> <p>Ergebnisse Ernährung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nettoveränderungen (Intervention-Kontrolle) für Gesamtfettaufnahme und die Aufnahme gesättigter Fettsäuren = -1,8 %E und -1,2%E nach einem Jahr und -2,7%E und -1,7%E • Anteil der Patienten mit Gesamtfettaufnahme < 30% nach 2 Jahren: 51,6% in der Interventionsgruppe gegenüber 32,2% in der Kontrollgruppe • Reduktion der Salzaufnahme <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Relativ aufwändige Intervention, die Kollaboration mit Ernährungsberater erfordert</p>
68 Writing group ACT 2001 USA Multicenter RCT Siehe 17 → ausgeschlossen (hier nur Einfluss von Mediatoren untersucht)	<p>Inaktive Erwachsene (35-75J); nur schwerwiegende chronische Erkrankungen ausgeschlossen</p> <p>85% mindestens einen Cv Riskofaktor</p> <p>- 292 Control - 293 Intervention A - 289 Intervention B</p> <p>24 Monate</p>	<p>1995-1999, 2 Jahre Intervention</p> <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usual Care: Advice durch GP nach vorgegebenen Inhalten und schriftliche Patienteninformationen zu körperlicher Aktivität • Insgesamt: 3 Kontakte → 18 min <p>Intervention A= Assistance:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie Kontrollgruppe, • Zusätzlich eine initiale 30-40 min Beratung durch einen ACT-Gesundheitserzieher mit Erstellung eines persönlichen Aktivitätsplans • 1 Wo später Telefonat → Advice und support • regelmäßige monatliche postalische Kontakte → Newsletter und Erfassung persönlicher Ziele und Barrieren • Pedometer, Tagebuch, Kalender, monatliche Rückantwortprotokolle 	<p>Outcomes: Cardiorespiratory fitness (VO2max) and PA (7-day PAR Gesamtenergie).</p> <p>Ergebnisse körperliche Aktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Gruppenunterschiede nur bei Frauen nach 6 Monaten in der Assistance versus counselling-Gruppe keine Effekte in der Interventionsgruppe • Nach 12 Monaten ist der Anteil der sich per Definition regelmäßig bewegenden Personen bei Frauen: 25,7% in der Counselling-Gruppe, 9,9% in der Assistance-Gruppe und 14,3% in der Advice-gruppe. Signifikant sind nur die Unterschiede zwischen assistance und counselling • Nach 12 Monaten ist der Anteil der sich per Definition regelmäßig bewegenden Personen bei Männern: 18,5% in der Counselling-Gruppe, 29,9% in der Assistance-Gruppe und 16,4% in der Advice-gruppe. Signifikant sind nur die Unterschiede zwischen assistance und advice. <p>Gesamtbewertung:</p>

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
		<ul style="list-style-type: none"> im Rahmen von GP-Kontakten Kurzberatung von ACT-Gesundheitserzieher → Feedback, Verstärkung, problem-solving Insgesamt: 22 Kontakte → ca. 3h <p>Intervention B= Counselling:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wie Intervention A Zusätzlich: Zunächst 2-wöchentliche telefonische Kontakte (3x) mit ACT-Gesundheitserzieher, dann monatliche Kontakte innerhalb des ersten Jahres und telefonische Kontakte nach Vereinbarung im zweiten Jahr Insgesamt 44 Kontakte → ca. 9 h für Frauen und 5.6 für Männer 	<p>Kein zusätzlicher Benefit durch elaborierte Beratungskontakte mit ACT-Gesundheitserzieher im Vergleich zu GP advice in Bezug auf selbst-berichtete körperliche Aktivität.</p> <p>Benefit der beiden Interventionen jedoch in Bezug auf die kardiorespiratorische Fitness bei Frauen. Bei Männern auch hier kein Benefit.</p>
69 Steptoe 2001 UK RCT	883 Patienten mit erhöhtem KV-Risiko, I:316P, C: 567 P 12 Monate	<p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nurses geschult in verhaltensorientierter Beratung: Stages of change, goal setting 3 Beratungseinheiten für Patienten mit 2 RF 2 Beratungseinheiten für Patienten mit 1 RF <p>Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Konservative Beratung über die Vorzüge von Verhaltensänderungen 	<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Nahrungsfettaufnahme bei Patienten mit erhöhtem Cholesterin (FFQ) Körperliche Aktivität bei inaktiven oder adipösen Patienten (UK national fitness survey) Abstinenzraten bei Rauchern Messung mit „Stages of Change“- Skalen <p>Messzeitpunkte: Baseline, 4 und 12 Monate</p> <p>Ergebnisse Reduktion des Nahrungsfettes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Signifikant mehr Patienten, die zu Beginn in den frühen Veränderungsstadien waren, sind nach 4 (OR: 2,15) und 12 (OR:1,26) Monaten in den Stadien der Handlung oder Aufrechterhaltung <p>Ergebnisse körperliche Aktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> Signifikant mehr Patienten, die zu Beginn in den frühen Veränderungsstadien waren, sind nach 4 (OR: 1,89) und 12 (OR:1,68) Monaten in den Stadien der Handlung oder Aufrechterhaltung

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
			<p>Ergebnisse Rauchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nur wenige Raucher erreichen den Nikotinverzicht, dennoch mehr in der Intervention als in der Kontrolle nach 4 Mo (OR: 1,77) und nach 12 Mo (OR:1,49). <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Verhalten der Patienten ist durch eine in der verhaltensorientierten Beratung geschulte nurse veränderbar – auch mit einer geringen Anzahl von Beratungseinheiten.</p> <p>Intervention nicht detailliert beschrieben, Messinstrumente fehleranfällig.</p>
<p>Handsuche 8</p> <p>Van Sluijs</p> <p>2006</p> <p>NL</p> <p>RCT - Solomon four group design</p>	<p>29 Hausarztpraxen</p> <p>717 Patienten mit Hypertonie und/ oder Hypercholesterinämie, nicht ausreichend körperl. aktiv</p> <p>Follow-up: 635 P</p>	<p>3xMessung- 3M vs 1xMessung-1M</p> <p>1. Assessment-Intervention (nur 3M)</p> <ul style="list-style-type: none"> 3M: Messung mit 13-Seiten-Fragebogen Baseline und nach 8 Wo. Subgruppe erhält Accelerometer (Beschleunigungssensor) ohne Anzeige für 3 Tage Fragebogen enthält Fragen zum Ausmaß an PA, Vorteile PA, Barrieren, Wissen über PA und Gesundheit, SOC, Freunde an PA, anderes Gesundheitsverhalten, soziale Unterstützung, Selbstwirksamkeit <p>2. Beratungsintervention</p> <ul style="list-style-type: none"> Berater (GPs oder NPs) erhalten eine einstündige Schulung und ein Manual zur Vorbereitung auf die Beratungen 10-minütige Konsultation zu Beginn für alle Gruppen mit der Empfehlung PA zu steigern Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> SOC-basierte individuell zugeschnittene Beratung Verstärkungstelefonat (5-10 min) 2 Wo später 2. Konsultation 4 Wo nach erster Beratung 	<p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausmaß PA (self-reported validated questionnaire), Accelerometer-Ergebnisse (59 Pat) <p>Messzeitpunkte: je nach Gruppe 3M oder 1M</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3M-Gruppe zeigt eine signifikant höhere Rate an Pat. die körperlich aktiv sind (entsprechend Def der ACSM/CDC-LL): OR= 1.5 Accelerometer-Benutzung (ohne Anzeige) führt zu keiner weiteren Steigerung der PA Der Effekt der Messung war unabhängig von der Zuteilung zur Beratungsintervention oder Kontrolle <p>Gesamtbewertung:</p> <p>Unabhängig von einer Beratungsintervention führt die Anwendung von Messinstrumenten zu einer Steigerung der körperlichen Aktivität, möglicherweise durch eine bessere Bewusstwerdung des eigenen Verhaltens.</p>

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeit-raum	Intervention	Verhaltensbezogene Outcomes
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Verstärkungstelefonat (5-10 min) 8 Wo nach 2. Konsultation ● Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> ○ übliche Kurzberatung 	

PA= körperliche Aktivität

Diet= Ernährung

CV= Kardiovaskulär

CVR= Kardiovaskuläres Risiko

GP = Hausarzt

Couns= verhaltensbezogene Beratung

MI= Motivational interviewing

RF=Risikofaktoren

3.1.2.5 Anhang

Behaviour change techniques (BCT) nach [1]:

Definitions of 26 Behavior Change Techniques and Illustrative Theoretical Frameworks

Technique (theoretical framework)	Definition
1. Provide information about behavior-health link. (IMB)	General information about behavioral risk, for example, susceptibility to poor health outcomes or mortality risk in relation to the behavior
2. Provide information on consequences. (TRA, TPB, SCogT, IMB)	Information about the benefits and costs of action or inaction, focusing on what will happen if the person does or does not perform the behavior
3. Provide information about others' approval. (TRA, TPB, IMB)	Information about what others think about the person's behavior and whether others will approve or disapprove of any proposed behavior change
4. Prompt intention formation. (TRA, TPB, SCogT, IMB)	Encouraging the person to decide to act or set a general goal, for example, to make a behavioral resolution such as "I will take more exercise next week"
5. Prompt barrier identification. (SCogT)	Identify barriers to performing the behavior and plan ways of overcoming them
6. Provide general encouragement. (SCogT)	Praising or rewarding the person for effort or performance without this being contingent on specified behaviors or standards of performance
7. Set graded tasks. (SCogT)	Set easy tasks, and increase difficulty until target behavior is performed.
8. Provide instruction. (SCogT)	Telling the person how to perform a behavior and/or preparatory behaviors
9. Model or demonstrate the behavior. (SCogT)	An expert shows the person how to correctly perform a behavior, for example, in class or on video
10. Prompt specific goal setting. (CT)	Involves detailed planning of what the person will do, including a definition of the behavior specifying frequency, intensity, or duration and specification of at least one context, that is, where, when, how, or with whom
11. Prompt review of behavioral goals. (CT)	Review and/or reconsideration of previously set goals or intentions
12. Prompt self-monitoring of behavior. (CT)	The person is asked to keep a record of specified behavior(s) (e.g., in a diary)
13. Provide feedback on performance. (CT)	Providing data about recorded behavior or evaluating performance in relation to a set standard or others' performance, i.e., the person received feedback on their behavior.
14. Provide contingent rewards. (OC)	Praise, encouragement, or material rewards that are explicitly linked to the achievement of specified behaviors
15. Teach to use prompts or cues. (OC)	Teach the person to identify environmental cues that can be used to remind them to perform a behavior, including times of day or elements of contexts.
16. Agree on behavioral contract. (OC)	Agreement (e.g., signing) of a contract specifying behavior to be performed so that there is a written record of the person's resolution witnessed by another
17. Prompt practice. (OC)	Prompt the person to rehearse and repeat the behavior or preparatory behaviors
18. Use follow-up prompts.	Contacting the person again after the main part of the intervention is complete
19. Provide opportunities for social comparison. (SCompT)	Facilitate observation of nonexpert others' performance for example, in a group class or using video or case study
20. Plan social support or social change. (social support theories)	Prompting consideration of how others could change their behavior to offer the person help or (instrumental) social support, including "buddy"systems and/or providing social support
21. Prompt identification as a role model.	Indicating how the person may be an example to others and influence their behavior or provide an opportunity for the person to set a good example
22. Prompt self-talk.	Encourage use of self-instruction and self-encouragement (aloud or silently) to support action
23. Relapse prevention. (relapse prevention therapy)	Following initial change, help identify situations likely to result in readopting risk behaviors or failure to maintain new behaviors and help the person plan to avoid or manage these situations
24. Stress management (stress theories)	May involve a variety of specific techniques (e.g., progressive relaxation) that do not target the behavior but seek to reduce anxiety and stress
25. Motivational interviewing	Prompting the person to provide self-motivating statements and evaluations of their own behavior to minimize resistance to change
26. Time management	Helping the person make time for the behavior (e.g., to fit it into a daily schedule)

Note. IMB = information-motivation-behavioral skills model; TRA = theory of reasoned action; TPB = theory of planned behavior; SCogT = social-cognitive theory; CT = control theory; OC = operant conditioning.

3.2 Ernährung

3.2.1 Mediterrane Ernährung / mediterrane Diät

3.2.1.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche

Fragestellung einer ersten orientierenden Literaturrecherche: Welche ernährungsbezogenen Aspekte beeinflussen das kardiovaskuläre Risiko?

Metaanalysen und systematische Reviews in MEDLINE (Recherche: 29.02.2012)

Suchwörter (Limits: Metaanalysen, Reviews)

Processes (Technologies)/ Interventions	Evaluation / Outcomes
Diet (MeSH) OR diet (all fields) OR Nutritional status (MeSH) or nutritional (all fields) or nutritional status (all fields) or nutrition (all fields) or nutritional sciences (MeSH) or nutritional sciences (all fields) OR Fat (all fields) OR Fish (MeSH) or fish (all fields) OR Cereals (MeSH) or cereals (all fields) or grain (all fields) OR Fruit (MeSH) or fruit* (all fields)	Cardiovascular system (MeSH) or cardiovascular (all fields) OR Risk Reduction Behavior (MESH) or risk (all fields) or risk reduction (all fields) OR Mortality (MeSH) or mortality (all fields) AND OR Morbidity (MeSH) or morbidity (all fields)

Diese erste Recherche ergab 3119 Treffer. Für das weitere Vorgehen wurde aus forschungsökonomischen Gründen die Fragestellung weiter ausdifferenziert.

In mehreren Studien und Meta-Analysen konnte aufgezeigt werden, dass sich eine Diät positiv auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt wenn sie reich an Obst und Gemüse ist, gesättigte Fettsäuren und Trans-Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren (z.B. aus Olivenöl) ersetzt werden, Getreide und Vollkornprodukten enthält sowie mindestens einmal pro Woche Fisch beinhaltet [1-3]. Dies ist in der mediterranen Ernährung als komplexer Ernährungsform berücksichtigt. Für diese Ernährungsform wurde ein positiver Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko beschrieben [4,5]. Bei der reduzierten Betrachtung einzelner Ernährungsbestandteile besteht die Gefahr, die komplexen Wechselwirkungszusammenhänge zwischen einzelnen Nahrungsmitteln bzw. kombinierten Diätformen weitestgehend zu ignorieren. Es ist dabei häufig nicht eindeutig zu bestimmen, welche Bestandteile der Nahrung zu spezifischen Effekten geführt haben. Aufgrund dieser ersten Recherche und den vorab in der Leitlinienrecherche gefundenen Quellen wurde darum die weitere Suche auf die mediterrane Ernährung eingeschränkt.

Fragestellung: Welche Effekte hat eine mediterrane Ernährung / mediterrane Diät auf das kardiovaskuläre Risiko oder das Gewicht?

Metaanalysen und systematische Reviews in MEDLINE (Recherche: 15.08.2012)

Suchwörter (Limits: Metaanalysen, Reviews)

Processes (Technologies)/ Interventions		Evaluation / Outcomes
Diet, mediterranen (MeSH) or Mediterranean diet (all fields) or mediterranen (all fields)	A N D	Cardiovascular system (MeSH) or cardiovascular (all fields) OR Cardiovascular risk (all fields) OR Mortality (MeSH) or mortality (all fields)

	<p>OR</p> <p>Morbidity (MeSH) or morbidity (all fields)</p> <p>OR</p> <p>weights and measures (Mesh) or weight (all fields) or body weight (all fields)</p>
--	---

Tabelle: Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (E)

-
- E1 Population: Erwachsene (≥ 18 J.) Individuen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko
 - E2 Intervention: Mediterrane Ernährung / Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform
 - E3 Outcome: Kardiovaskuläre Mortalität, Morbidität, Risiko
 - E4 Review oder Metaanalyse
-

Ausschlusskriterien (A)

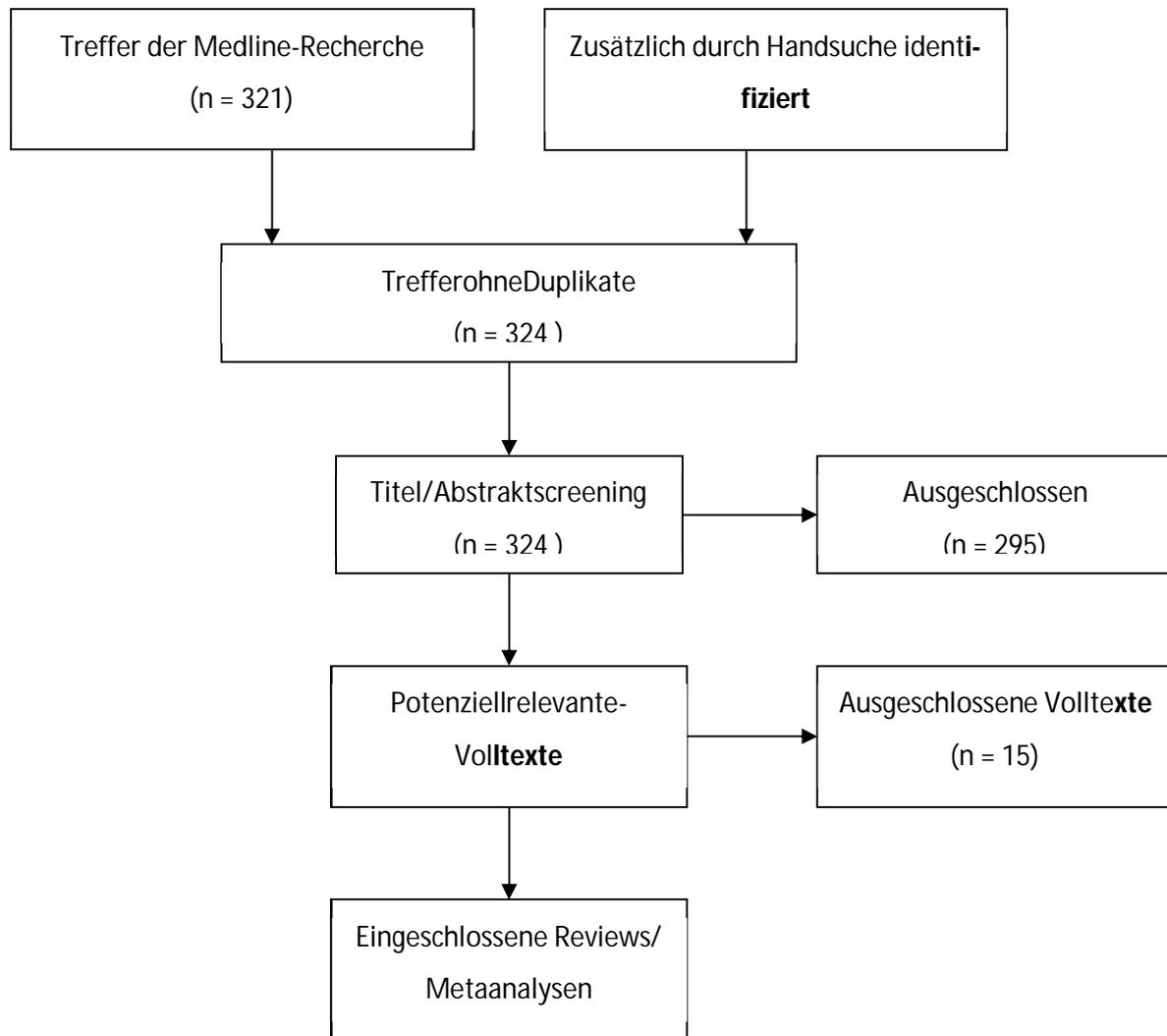
-
- A1 Individuen nach Herzinfarkt oder Schlaganfall (Rehabilitation)
 - A2 Intervention mit Beschränkung auf einzelnen Bestandteile der Mediterranen Ernährung / Diät
 - A3 Publikationen ohne Volltext in englischer oder deutscher Sprache
 - A3 Publikationen, die ausschließlich im Abstract vorliegen
 - A4 Publikationen, die nicht in Form von Metaanalysen oder Reviews vorliegen
-

3.2.1.2 Ergebnisse

3.2.1.2.1 Suche

Die Recherche ergab 321 Treffer, diese wurden im Rahmen eines Titel- und Abstrakt-Screenings anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Dieses Screening ergab 29 potenziell relevante Volltexte. Von diesen wurden nach einem Volltextscreening 14 eingeschlossen.

Abbildung: Flowchart Literaturrecherche



3.2.1.2.2 Zusammenfassung Rechercheergebnisse:

Es wurden insgesamt 14 Reviews und Meta-Analysen eingeschlossen. Diese waren hinsichtlich ihres methodischen Vorgehens und der Qualität heterogen. Dabei war z.T. die Definition der mediterranen Ernährung unterschiedlich und z.T. nicht eindeutig beschrieben.

Für die mediterrane Diät, bzw. für Ernährungsempfehlungen, die sich an der mediterranen Kost orientieren, konnte insgesamt in den zu Grunde gelegten Meta-Analysen ein positiver Zusammenhang mit dem Gesundheitszustand und dem kardiovaskulären Risiko beschrieben werden,

z.B. eine reduzierte Gesamtmortalität und eine reduzierte kardiovaskuläre Mortalität [6], ein reduziertes Risiko für das metabolische Syndrom bzw. einzelner Komponenten [7].

Eine konsequente Kombination mehrerer Ernährungsempfehlungen in Form einer nachhaltigen Nahrungsumstellung, die langfristig beibehalten wird, ist effektiver als die Umsetzung einzelner Aspekte [1]. Für die Beratung zur Ernährungsumstellung wird dabei ein schrittweises Vorgehen empfohlen, dass sich an der individuellen Situation des Patienten orientiert [2]

Die Gewichtsreduktion ist ein häufiges Ziel der Ernährungsberatung in der kardiovaskulären Prävention. In keinem der eingeschlossenen Reviews wurde eine Gewichtszunahme durch mediterrane Ernährung beschrieben. In einigen Arbeiten konnte ein positiver Effekt im Hinblick auf eine Gewichtsabnahme bzw. eine Nicht-Zunahme beschrieben werden. Im Vergleich zu anderen – häufig einseitigen – Diätformen lassen sich die Empfehlungen der mediterranen Ernährung langfristig umsetzen und beibehalten [7]. Nicht zuletzt deswegen wird der mediterranen Ernährung ein langfristig positiver Effekt auf bestehendes Übergewicht bzw. ein präventiver Einfluss zugeschrieben, der langfristig dazu beiträgt das kardiovaskuläre Risiko zu senken.

Es sollte empfohlen werden Trans-Fettsäuren, die bei der (industriellen) Härtung von Pflanzenölen entstehen sind gehäuft in Margarine, in Backwaren und in frittierten Lebensmitteln sowie in Fertiggerichten enthalten, nach Möglichkeit zu vermeiden. Trans-Fettsäuren beeinflussen v.a. den Fettstoffwechsel und erhöhen die Konzentration an Triglyzeriden und LDL-Cholesterin, senken das HDL-Cholesterin und haben auch auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren einen negativen Effekt. Eine Reduktion der Einnahme von Trans-Fettsäuren kann dazu beitragen, das kardiovaskuläre Risiko deutlich zu reduzieren, Schätzungen zufolge können 10-19 % kardiovaskulärer Ereignisse verhindert werden [8].

In Studien, in denen eine mindestens 2-jährige Änderung der Fettaufnahme (Ersatz gesättigter Fettsäuren) untersucht wurde, konnte eine Senkung des kardiovaskulären Risikos um 14% gezeigt werden. Der Ersatz von gesättigten Fettsäuren durch ungesättigte (einfach oder mehrfach) hat dabei für die kardiovaskuläre Risikoreduktion eine größere Bedeutung als die Fettreduktion per se [9].

Der durchschnittliche Kochsalzkonsum in Deutschland liegt derzeit bei 8-10 g pro Tag [10]. Eine Beschränkung der Kochsalzaufnahme auf weniger als 6g/Tag zeigte in Studien aufgrund der Blutdrucksenkung eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos [11,12]. Der protektive Effekt einer Kochsalzrestriktion scheint bei Patienten mit einem bestehenden Hypertonus größer zu sein

als bei Menschen mit einem Blutdruck im Normbereich [13]. Die Empfehlung zur Kochsalzrestriktion gilt für die Gesamtbevölkerung. Zur Klärung der Frage, inwiefern eine Einschränkung der Kochsalzzufuhr für Patienten mit Herzinsuffizienz schädlich sein könnte fehlt noch ausreichende Evidenz [14].

Übermäßiger Alkoholkonsum ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [15]. Ein geringer bis moderater Alkoholkonsum dagegen zeigte in systematischen Reviews einen protektiven Effekt [15,16]. Ein moderater Alkoholkonsum sollte sich bei Männern auf maximal 20 g Alkohol (~ 0,5 l Bier oder 0,2 l Wein) pro Tag beschränken. Bei Frauen liegt der empfohlene Grenzwert eines moderaten Alkoholkonsums niedriger bei etwa 10-12 g Alkohol pro Tag [17,18]. Inwiefern eine protektive Wirkung eines moderaten Alkoholkonsums hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren die schädliche Wirkung des Alkohols überwiegt wird kontrovers diskutiert [19,20]. Zwischen der Alkoholmenge und einem potenziellen schädlichen bzw. schützenden Effekt wird ein J-förmiger Zusammenhang beschrieben, d.h. ein moderater Alkoholkonsum hat den am meisten protektiven Effekt, mit zunehmendem Alkoholkonsum steigt das kardiovaskuläre Risiko deutlich an [21]. Eine Empfehlung zum Konsum von Alkohol zur kardiovaskulären Prävention bei Personen die ansonsten keinen Alkohol trinken kann angesichts der heterogenen Studienlage derzeit allerdings nicht gegeben werden [1].

3.2.1.2.3 Evidenztabellen

Tabelle 1: Reviews und Metaanalysen

Autoren	Titel	Jahr	Methodik, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Intervention/ Definition mediterrane Ernährung	Outcomes / Schlussfolgerung
Babio N, Bullo M, Salas-Salvado	Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence	2009	Keine systematische Recherche angegeben	Zeitraum nicht angegeben Interventionsstudien, Kohortenstudien	Mediterrane Diät ohne genauere Erläuterung	Einzelne Aspekte der Mediterranean Diät sind mit einer Gewichtsreduktion bzw. einem geringeren Risiko für eine Gewichtszunahme assoziiert.
Buckland G, Bach A, Serra-Majem L	Obesity and the mediterranean diet. A systematic review of observational and intervention studies	2008	Medline-Recherche nach epidemiologischen Studien zur Thematik Mediterrane Diät und Übergewicht	Medline-Recherche bis Juli 2007 21 Studien Kohortenstudien, Querschnittsstudien, Interventionsstudien	Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform, d.h. keine Einschränkung auf einzelne Komponenten	13 Studien beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mediterranean Diät und Körpergewicht (geringeres Risiko für Übergewicht, erreichter Gewichtsverlust, größerer Gewichtsverlust als in der Kontrollgruppe) In acht Studien wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen mediterraner Diät und dem Körpergewicht gefunden.

Autoren	Titel	Jahr	Methodik, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Intervention/ Definition mediterrane Ernährung	Outcomes / Schlussfolgerung
Demarin V, Lisak M, Morovic S	Mediterranean diet in healthy lifestyle and prevention of stroke	2011	Keine systematische Recherche angegeben	Zeitraum nicht angegeben	Mediterrane Ernährung als komplexe Ernährungsform gemäß der Definition der International Conference on the Diet of the Mediterranean 1993	Mediterrane Ernährung ist assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität.
Giugliano D, Esposito K	Mediterranean diet and metabolic diseases	2008	Keine systematische Recherche angegeben	Zeitraum nicht angegeben Interventionsstudien, Kohortenstudien	Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform, d.h. keine Einschränkung auf einzelne Komponenten	Mehrere Studien beschreiben eine inverse Assoziation zwischen Mediterraner Diät und BMI bzw. dem Waist-to-hip-Ratio bzw. einem geringeren Risiko einer Gewichtszunahme.
Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D	Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials	2011	Systematische Recherche in PubMed, Embase, Scopus und Cochrane Central Register of controlled trials.	RCTs bis Januar 2010 16 RCTs eingeschlossen	Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform, d.h. keine Einschränkung auf einzelne Komponenten	In der Metaanalyse hatte die Mediterrane Diät einen signifikanten Effekt auf das Körpergewicht. Dieser Effekt war größer, wenn die Mediterrane Diät in Kombination mit einer Einschränkung der Kalorienzufuhr und

Autoren	Titel	Jahr	Methodik, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Intervention/ Definition mediterrane Ernährung	Outcomes / Schlussfolgerung
						gesteigerter körperlicher Bewegung durchgeführt wurde und länger als 6 Monate beibehalten wurde. In keiner Studie zeigte sich eine signifikante Gewichtszunahme.
Kastorini CM, Milionis HJ, Goudevenos JA, Panagiotakos DB	Mediterranean diet and coronary heart disease: Is obesity a link? – A systematic review	2009	Systematische Recherche in Pubmed, Scopus und Embase.	Primärpublikationen bis 2009	Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform, d.h. keine Einschränkung auf einzelne Komponenten	1. Mediterrane Ernährung hat einen protektiven Effekt auf Übergewicht und beeinflusst dadurch andere Risikofaktoren einer KHK. Mediterrane Ernährung kann über einen langen Zeitraum beibehalten werden.
Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB	The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its	2011	Systematisches Review und Metaanalyse, Recherche in Pubmed, Embase, Scopus und Cochrane Central Register	Suche bis 30. April 2010 50 Studien eingeschlossen 2 prospektive Studien, 13 Querschnittsstudien 35 klinische Studien	Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform, d.h. keine Einschränkung auf einzelne Komponenten	In der Metaanalyse war die mediterrane Diät assoziiert mit einem niedrigeren Risiko für das metabolische Syndrom, bzw. einzelner Komponenten (geringere Hüftumfang, höheres

Autoren	Titel	Jahr	Methodik, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Intervention/ Definition mediterrane Ernährung	Outcomes / Schlussfolgerung
	components		ter of controlled trials databases			HDL und niedrigere Triglyzeridwerte sowie einem niedrigeren Blutdruck (systolisch und diastolisch)).
Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M	Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors	2011	Systematisches Review und Metaanalyse, Recherche in Medline, Embase, Biosis, Web of Science, Cochrane Central Register of controlled trials	Suche bis Januar 2011 6 RCTs	2. Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform 3. Im Vergleich zu fettarmen Diäten (Kalorien \leq 30% aus Fett)	Mediterrane Ernährung zeigte sich im Vergleich zu fettarmen Diäten als effektiver im Hinblick auf die Veränderung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Gewichtsabnahme, Verbesserung BMI, systolischer und diastolischer RR, Nüchtern-BZ, Gesamtcholesterin). Die erreichten Veränderungen waren mäßig, erreichten aber Verbesserungen einer Bandbreite von Risikofaktoren.
Roman B, Carta L, Martinez-Gonzalez MA,	Effectiveness of the Mediterranean diet in	2008	Suche in Medline	Kein Zeitraum angegeben Nur Studien mit Probanden \geq 65 Jahre	Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform, d.h. keine Einschränkung	Mediterrane Diät war im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren vorteilhaft, z.B. bessere Lipidwerte,

Autoren	Titel	Jahr	Methodik, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Intervention/ Definition mediterrane Ernährung	Outcomes / Schlussfolgerung
Serra-Majem L	the elderly			36 Studien, davon 21 zum Thema Mediterrane Diät und Kardiovaskuläres Risiko (8 Klinische Studien)	auf einzelne Komponenten	geringere Prävalenz des metabolischen Syndroms, geringere Inzidenz von Myokardinfarkten und eine geringere kardiovaskuläre Mortalität).
Serra-Majem L, Roman B, Estruch R	Scientific evidence of interventions using the mediterranean diet: a systematic review	2006	Medline	Kein Zeitraum angegeben 43 klinische Studien wurden eingeschlossen	Mediterrane Diät als komplexe Ernährungsform, d.h. keine Einschränkung auf einzelne Komponenten	Die Studien zeigten Vorteile der mediterranen Diät im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und in der Sekundärprävention. Interventionen zur mediterranen Diät sollten geeignete Instrumente (z.B. Ernährungsprotokolle) nutzen um die Nachhaltigkeit einer Ernährungsumstellung zu gewährleisten.
Sofi F, Cesari F, Abbate R, Genisini GF, Casinisi A	Adherence to Mediterranean diet and health status:	2008	Metaanalyse, Recherche in PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane	Suche bis Juni 2008 prospektiver Kohortenstudien	Score für die Adhärenz zur mediterranen Ernährung	Eine größere Adhärenz zur mediterranen Ernährung war assoziiert mit einer signifikant niedrigeren Gesamtmortalität

Autoren	Titel	Jahr	Methodik, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Intervention/ Definition mediterrane Ernährung	Outcomes / Schlussfolgerung
	meta-analysis		Central Register of controlled trials			und einer signifikant niedrigeren kardiovaskulären Mortalität.
Sofi F, Abbate R, Genisini F, Casini A	Accruing evidence on benefits of adherence to the mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis Update (s.oben)	2010	Systematisches Review Recherche in Medline, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, clinicaltrials.org, Google Scholar	SuchebisJuni 2010 Prospektive Kohortenstudien	Score für die Adhärenz zur mediterranen Ernährung	Das Update bestätigt die Ergebnisse des oberen Reviews hinsichtlich eines positiven Effektes der mediterranen Ernährung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren
Tyrovolas S, Panagiotakos DB	The role of mediterranean type on diet on the development of cancer and car-	2010	Zusammenfassende Beschreibung epidemiologischer Studien, keine Recherchestrategie beschrieben	6 Kohortenstudien und 2 Querschnittstudien, 1 Fall-Kontroll-Studie	Mediterrane Diät ohne genauere Erläuterung	In allen eingeschlossenen epidemiologischen Studien wurde ein positiver Effekt der mediterranen Diät auf das kardiovaskuläre Risiko beschrieben.

Autoren	Titel	Jahr	Methodik, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Intervention/ Definition mediterrane Ernährung	Outcomes / Schlussfolgerung
	diovascular disease, in the elderly: a systematic review					

3.2.1.3 Literatur

- [1] Hu F, Willett W. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569-2578.
- [2] Walker C, Reamy BV. Diets for Cardiovascular Disease Prevention: What is the evidence? *Am Fam Physician* 2009; 79(7): 571-578.
- [3] Brunner E, Rees K, Ward K, Burke M, Thorogood M. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
- [4] de Lorgeril, Salen P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutrition* 2006; 9(1A), 118-123.
- [5] Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 442-446
- [6] Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189-1196.
- [7] Kastorini CM, Milionis HJ, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. Mediterranean diet and coronary heart disease: Is obesity a link? – A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 536-551.
- [8] Mozzarafian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer M, Willett WC. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *NEJM* 2006; 354 (15): 1601-1613.
- [9] Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H, Davey Smith G. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease.- *Cochrane database of systematic reviews* 2011 Issue 7
- [10] Klaus D, Hoyer J, Middeke M (2010): Salt restriction for the prevention of cardiovascular disease. *DtschArzteblInt* 2010; 107 (26): 457-462.

- [11] He FJ, MacGregor GA (2002) Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *Journal Hum Hypertens* 2002; 16: 761-770.
- [12] He JF, Burnier M, MacGregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32(24): 3073-3080.
- [13] Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
- [14] Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7.
- [15] Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342
- [16] Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*
- [17] Singer M, Teysse S. Moderater Alkoholkonsum: Gesundheitsförderlich oder schädlich? *DtschArztebl* 2002;99:A 1103-1106
- [18] Di Minno MN, Franchini M, Russolillo A, Lupoli R, Iervolino S, Di Minno G. Alcohol dosing and the heart: updating clinical evidence. *SeminThrombHemost* 2011; 37(8): 875-884.
- [19] Di Castelnuovo A, Costano S, Dnoati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Prevention of cardiovascular risk by moderate alcohol consumption: epidemiologic evidence and plausible mechanisms. *Intern Emerg Med* 2010; 5(4): 291-297.
- [20] Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95(10): 1505-1523.
- [21] Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 833-850.

[22] Bansel B, Kontush A; Bruckert E. Is a cardioprotective action of alcohol a myth? Curr Opin Cardiol 2012; 27:550-555.

3.2.2 Vitamine

3.2.2.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche

Fragestellung:

Kann die zusätzliche Supplementierung mit Vitaminen und Antioxidantien kardiovaskulären Erkrankungen vorbeugen

Systematische Literaturrecherche:

In den letzten Monaten 2012 und Anfang 2013 sind fünf umfangreiche Meta-Analysen zu besagter Fragestellung veröffentlicht worden.

Daher wurde lediglich eine Literaturrecherche, die sich an die Recherchen der Meta-Analysen anlehnt, und nur für den Zeitrahmen 2012-2013 durchgeführt.

Gesucht wurden Metaanalysen, systematische Reviews und randomisiert, kontrollierte Studien in MEDLINE (PubMed), Scopus und der Cochrane Library.

Suchwörter

vitamin supplement* or multivitamins or antioxidant supplement* or folic acid supplement* or selenium supplement* or beta-carotene supplement* or lycopene supplement* or isoflavone supplement* or vitamin a supplement* or vitamin b supplement* or vitamin c supplement* or vitamin d supplement* or vitamin e supplement* or tocopherol or ascorbic acid

AND

cardiovascular disease or coronary disease or coronary thrombosis or angina or myocardial infarction or transient ischemic attack or stroke or ischemic heart stroke or coronary stenosis or coronary restenosis

Filters: Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Publication date from 2012/01/01 to 2013/12/31

Die gefundenen Treffer wurden nach Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 1) untersucht. Zunächst wurde ein Titel und Abstract-Screening durchgeführt, dann wurden die Volltexte gescreent. Insgesamt wurden 168 Artikel durch die systematische Recherche identifiziert. Einen Überblick über die Literaturrecherche gibt Abb. 1.

Tabelle: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (E)

- E1 Überprüfung der Effektivität von Vitaminen/Antioxidantien zur Primär- oder Sekundär-Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
- E2 Kardiovaskulär bedingter Tod, Angina, fataler/nicht-fataler Myokardinfarkt, transitorisch ischämische Attacken, plötzlicher Herztod, fataler/nicht-fataler Schlaganfall
- E3 Follow-up mindestens 6 Monate
- E4 RR oder Zahl der Ereignisse wird von der Interventions- und Kontrollgruppe berichtet

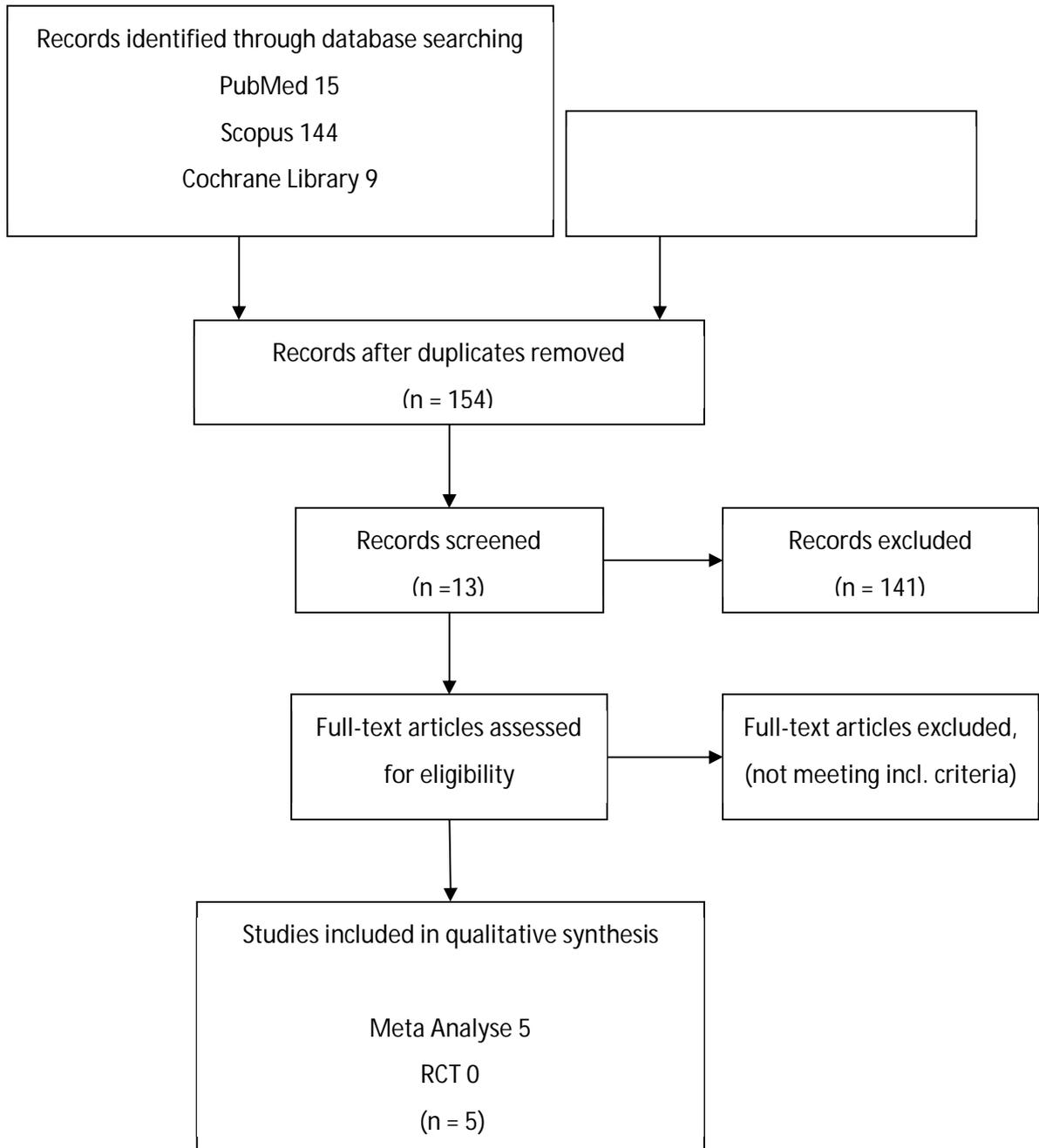
Ausschlusskriterien (A)

- A1 Kein RCT oder keine Meta Analyse oder keine Systematische Übersichtsarbeit
- A2 Analysedaten nicht verfügbar
- A3 Kontrollintervention mit aktiver Therapie, die bei der Interventionsgruppe nicht angewendet wurde

3.2.2.2 Ergebnisse

3.2.2.2.1 Suche

Abbildung: Flowchart Literaturrecherche



Es wurden 5 Metaanalysen eingeschlossen. Die Meta-Analysen stammen aus den Jahren 2012-13 und analysieren insgesamt 55 RCT's mit etwas über 303000 Teilnehmern. Die RCT's selber stammen aus den Zeiträumen 1989-2012 und wurden in vielen Ländern Europas, N-Amerikas und in Australien, einige sogar länderübergreifend durchgeführt (in bis zu 20 Ländern). Die Teilnehmerzahlen rangieren von ca. 60 – 40.000, das Alter der Probanden liegt ca. zwischen 35-80. Die Langzeitbeobachtung dauerte mindestens 6 Monate, sie reichte aber auch bis zu 12 Jahre.

Die meisten Studien haben als Kontrollintervention eine Placebo-Supplementierung gewählt.

3.2.2.2 Methodische Qualität der Studien

Die in den unten aufgeführten Meta-Analysen ausgewerteten RCT's wurden von den Begutachtern nach ihrer Qualität eingeteilt.

Myung et al. bewerteten mit Hilfe des Jadad Scores (5 Punkteskala). Der mittlere Score betrug 4,3. Für die Subgruppen-Analysen wurden die Studien in „hochwertig“, i.e. Jadad-Score ≥ 4 und „niedrigerwertig“, i.e. Jadad-Score < 4 unterschieden.

Ye et al. nutzte ebenfalls den Jadad-Score zur Bewertung. Mittlerer Score liegt bei 3,6.

Huo et al. bewertete die Studien zwischen 3-5 Punkten des Jadad-Scores.

Die restlichen zwei Meta-Analysen geben keine Qualitätswertung.

Alle Analysen haben den Publication Risk of Bias in Form eines Funnel-Plots dargestellt und mit Hilfe des Egger regression test berechnet: Myung et al: $p= 0,11$, Huo et al: $p= 0,092$, Ye et al.: $p= 0,0861- 0,911$ je nach Outcome, Huang et al. und Yang et al. beschreiben die Testdurchführung und, dass der Test n.s. sei.

Die mögliche Heterogenität wurde in allen Meta-Analysen berücksichtigt und beschrieben (s. Tabelle). Sie war durchweg gering.

Die relativ hohe Jadad-Punktzahl, die die meisten der Studien erreicht haben, deutet auf gut beschriebene Randomisierung, Verblindung und Drop-outs hin.

Mögliche Kritik an den Meta-Analysen ist, dass nur Myung et al. Subgruppenanalysen der hochwertigsten Studien angestellt haben. Nur Myung et al. haben unterschieden, ob die Vitamine/Antioxidantien alleine oder in Kombination verabreicht wurden. Und Myung et al. haben in einer Analyse die Studien zur Primär- und zur Sekundärprävention getrennt. Einige der Studien

zur Primärprävention wurden zudem mit Schwerkranken durchgeführt (z. B. Dialyse Patienten, Krebspatienten).

3.2.2.2.3 Inhalte und Art der Supplementierungen

Vitamin A: 10.000-25.000IU/T

Vitamin B6: 3,6, 10, 12,5, 25, 40, 48, 50, 100 mg/T oder 20mg 3x/WO

Vitamin B12: 0,4, 0,5, 1, 2 mg/T oder 6,18, 20, 60, 400 µg/T oder 50µg 3x/WO

Vitamin C: 60, 120, 180, 250, 500, 1000 mg/T

Vitamin D: 800 oder 1000 IU/T oder 200 IU 2x/T, oder 400IU 2x/T oder 300IU/T oder 100IU/T oder 100.000IU alle 4Monate

Vitamin E: 60, 200, 400, 600, 800 IU/T, oder 400 oder 600 IU jeden 2. Tag, 400 IU 2x/T oder 30, 50, 300, 600 mg/T

B-Karoten: 6, 15, 20, 25, 30, 50 mg/T oder 50 mg jeden 2. Tag

Folsäure: 560 oder 800 µg/T oder 0,5, 0,8, 1, 1,2, 2, 2,5 5, 15, 40 mg/T oder 5 mg 3x/Wo

Selen: 50, 75, 100, 122 µg/T

Zusätzliche Einnahme von Aspirin, Coenzym Q10, Hormonersatztherapie, Sonnenschutz Faktor 15+, Ramipril, Zink, Multivitamine, Mineralien, Kalziumkarbonat, Kalzium, Klaziumcitrat, Omega-3 Fettsäuren

3.2.2.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es zeigt sich, dass eine Supplementierung mit Vitaminen/Antioxidantien zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse weder in der Primär- noch in der Sekundärprävention wirkungsvoll ist. Einige wenige Subanalysen ergaben einen leichten Effekt. Es gibt evtl. eine leichte Risikosenkung bei niedrig-dosiertem Vit B6 bei kardiovaskulären Ereignissen (7% Abnahme), Vit B6 und Vit E schützen marginal (9% Abnahme) vor kardiovaskulärer Morbidität und ein wenig mehr gegen einen Myokardinfarkt, immerhin ca. 20% geringeres Risiko. Betrachtet man in diesen Punkten aber nur die hochwertigen Studien (Myung et al.), so verschwindet der Effekt.

3.2.2.2.5 Übertragung der Ergebnisse auf das hausärztliche Setting

Nach heutigem Kenntnisstand kann eine standardmäßige Supplementierung mit Vitaminen und/oder Antioxidantien zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse in der Hausarztpraxis nicht empfohlen werden. Es gibt keine deutlichen Hinweise, dass Vitamine oder Antioxidantien kardiovaskuläre Ereignisse beeinflussen.

3.2.2.2.6 Evidenztabellen

Tabelle 1: Systematische Re- views und Über- sichtsar- beitenAu- tor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Outcomes
---	--	-----------------------	-----------------

<p>Myung [4] 2013 OQAQ*= 27</p>	<p>1989- Nov. 2012 50 RCT's (n= 30 Primärprävention, n=20 Sekundärpräiv.) n= 294.478 Teilnehmer (n= 156.663 Behandlungsgruppen, n=137.815 Kontrollen) USA, Canada, Europa, AUS, China, Multizentrisch bis zu 20 Länder</p>	<p>Orale Gabe von Einzelpräparaten oder Kombinationen: Vitamine und Antioxidantien Follow-up ≥ 6 Monate</p>	<p>Zielparameter: Fatale/nicht-fatale akute Myokardinfarkte, instabile Angina, koronare Herzkrankheit, ischämischer Herzerkrankung, schwere kardiale Ereignisse, kardiovaskulärer Tod, plötzlicher Tod, Schlaganfall, transitorisch ischämischer Schlaganfall, Herzerkrankung.</p> <p>Meta-Analyse:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtanalyse aller 50 Studien: Zusammenhang zw. Vitaminen/Antioxidantien und Risiko wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse ist n.s. RR 1,00 (95% CI, 0,98-1,02), Heterogenität $I^2= 42\%$, Jadad-Score 4,3 2. Subgruppenanalysen nach: <ol style="list-style-type: none"> a) Art der Supplementierung: Zusammenhang zw. Vitaminen/Antioxidantien und Risiko wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse n.s. Leichte Risikosenkung bei niedrig-dosiertem Vit B₆. RR 0,93 (95% CI, 0,85-0,99), $I^2= 35\%$ b) Art der Outcomes, Art der Prävention, Art des Studiendesigns, Art der Finanzierung, Art der Hersteller: Zusammenhang zw. Vitaminen/Antioxidantien und Risiko wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse n.s. Leichte Risikosenkung kardiovask. Tod durch Vit B₆ und Vit E. RR 0,91 (95%CI, 0,83-0,99), $I^2 = 0\%$ und Myokardinfarkt RR 0,77 (95%CI, 0,65-0,91, $I^2 = 76\%$. Aber marginal erhöhtes Risiko für Angina Pectoris. RR 1,04 (95%CI, 1,00-1,08), $I^2= 36\%$ c) Art der Studienqualität: Bei hochwertigen Studien verschwinden die Effekte unter b) d) Höhe der Teilnehmerzahlen: <10.000 Teilnehmer n.s. leichte Tendenz zu Risikoverringerng wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse, >10.000 Teilnehmer n.s. leichte Tendenz zu Risikoerhöhung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse e) Art der Kombination: Als Einzelsupplementierung oder in Kombination: n.d. Effekte. Lediglich Vit E zeigte marginal signifikante Risikoverringerng wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse in den hochwertigen Studien <p><u>Zusammenfassung:</u> Keine Evidenz, die die Einnahme von Vitaminen/Antioxidantien zur Primär- oder Sekundärprävention wesentlicher kardiovaskulärer Ereignisse unterstützt. Kein Zusammenhang erkennbar zw. Supplementierung und verschiedenster berücksichtigter Faktoren: Art der Vitamine/Antioxidantien, Art der kardiovaskulären Outcomes, Art/Aufbau/Größe/Finanzierung der Studien etc. Diese Ergebnisse festigen entsprechende Resultate aus 10 zitierten relevanten Meta-Analysen aus den Jahren 2003-11.</p>
---	---	--	--

<p>Ye 2013 [6] OQAQ= 25</p>	<p>1970-Juni 2012 15 RCT's Verum vs Placebo (n= 7 Hochrisikopatienten/Se- kundärprä v. n= 8 normales Risiko) n= 188.209 Teilnehmer (n=2 Studien, die nicht in der Meta-Analyse von Myung auf- genommen wurden)</p>	<p>Gabe von Einzelpräparaten (n=7 Stu- dien) oder Kombinationen (n= 8): Antio- xidantien Follow-up 1,4 – 12 Jahre</p>	<p>Zielparameter: Myokardinfarkte, Angina, koronare Herzkrankheit, kongestives Herzversagen, we- sentliche kardiale Ereignisse, kardiovaskulärer Mortalität, Gesamtmortalität, Schlaganfall, Herzer- krankung, Revaskularisation</p> <p>Meta-Analyse:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antioxidantien und wesentliche kardiovaskuläre Ereignisse n=12 Studien, n=167.000 Teil- nehmer: kein Effekt. RR 1,00 (CI95% 0,96-1,03), Heterogenität der Studien I² = 0% 2. Antioxidantien und Myokardinfarkt n=12 Studien, n=156.312 Teilnehmer: Risikosenkung n.s. RR 0,98 (95% CI, 0,92-1,04), I²= 28% 3. Antioxidantien und Schlaganfall n=10 Studien, n=127039 Teilnehmer: kein Effekt. RR 0,99 (95% CI, 0,93-1,05), I²= 0% 4. Antioxidantien und Gesamtmortalität n=13 Studien, n=160.276 Teilnehmer: kein Effekt. RR 1,03 (CI95% 0,98-1,07), I² = 33% 5. Antioxidantien und kardiovask. Tod n=12 Studien, n=147.535 Teilnehmer: kein Effekt. RR 1,20 (CI95% 0,97-1,07), I² = 4% 6. Antioxidantien und Revaskularisation n=4 Studien, n=52969 Teilnehmer: kein Effekt. RR 1,00 (CI95% 0,95-1,05), I² = 18% 7. Antioxidantien und koronare Herzkrankheit n=2 Studien, n=35442 Teilnehmer: kein Effekt. RR 0,96 (CI95% 0,87-1,05), I² = 0% 8. Antioxidantien und Angina n=2 Studien, n=24182 Teilnehmer: kein Effekt. RR 0,98 (CI95% 0,90-1,07), I² = 34% 9. Antioxidantien und kongestives Herzversagen n=3 Studien, n=24548 Teilnehmer: kein Ef- fekt. RR 1,07 (CI95% 0,96-1,19), I² = 15% 10. Alter oder Geschlecht der Patienten, Länge des Follow-up, Krankheitsverlauf: keine signifi- kanten Unterschiede <p><u>Zusammenfassung:</u> Keine Evidenz, dass die Einnahme von Antioxidantien das Auftreten wesentli- cher kardiovaskulärer Ereignisse, Infarkt, Schlaganfall, Tod, kardiovask. Tod, Angina etc. beein- flusst. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Einnahme von Antioxidantien und Pla- cebo in Bezug auf ein kardiovask. Risiko.</p>
---------------------------------	--	--	---

<p>Huang 2012 [2] OQAQ= 23</p>	<p>bis November 2010 n= 19 RCT's n= 47921 Teilnehmer (n= 14 Sekundärprävention n=5 fortgeschrittene Nierenerkrankung) (alle Studien auch in Myung)</p>	<p>Gabe von Einzelpräparaten (n=7 Studien) oder Kombinationen (n= 8): Vit B⁶, Vit B¹², Folsäure Follow-up ≥ 6 Monate</p>	<p>Zielparameter: Plasma Homocystein (Hcy), kardiovaskuläre - und Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall</p> <p>Meta Analyse:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vit B und kardiovask. Erkrankung n= 15 Studien. Kein Effekt. RR 0,98 (95%CI, 0,94-1,03), Heterogenität der Studien I² = 30% 2. Vit B und koronare Herzerkrankung n= 14 Studien. Kein Effekt. RR 0,98 (95%CI, 0,92-1,05), I² = 41% 3. Vit B und Myokardinfarkt n= 11 Studien. Kein Effekt. RR 0,97 (95%CI, 0,02-1,05), Heterogenität der Studien I² = 12% 4. Vit B und Schlaganfall n= 15 Studien. Effekt. RR 0,88 (95%CI, 0,82-0,95), I² = 19% 5. Vit B und kardiovask. Mortalität n= 10 Studien. Kein Effekt. RR 0,97 (95%CI, 0,91-1,02), I² = 0% 6. Vit B und Gesamtmortalität n= 16 Studien. Kein Effekt. RR 0,99 (95%CI, 0,95-1,04), Heterogenität der Studien I² = 0% <p><u>Zusammenfassung:</u> Vit B Supplementierung hat einen schwach signifikanten Effekt auf das Schlaganfallrisiko, aber keinen Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankung, koronare Herzkrankheit, Infarkt oder kardiovaskuläre und Gesamtmortalität.</p>
--	--	---	--

<p>Yang 2012 [5] OQAQ= 24</p>	<p>1966-Mai 2012 n= 26 RCT's (n=15 Sekundärprävention, n=8 fortgeschrittene Nierenerkrankungen) n= 58804 Teilnehmer (n= 3 Studien nicht in Myung)</p>	<p>Gabe von Folsäure 0,5 – 40mg/d Follow-up ≥ 6 Monate Teilnehmer mit angereicherter, und nicht angereichert Nahrung (Mehl)</p>	<p>Zielparameter: fataler/nichtfataler Schlaganfall, Gesamtmortalität, fataler/nichtfatale koronare Herzkrankheit, fataler/nichtfatale kardiovaskuläre Erkrankung</p> <p>Meta Analyse</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Folsäure und kardiovask. Erkrankung n=23 Studien, n= 54607 Teilnehmer. Kein Effekt. RR 0,98 (95%CI, 0,95-1,02), Heterogenität I² = 22% 2. Folsäure und koronare Herzkrankheit n=21 Studien, n= 54678 Teilnehmer. Kein Effekt. RR 1,03 (95%CI, 0,98-1,08), Heterogenität I² = 3% 3. Folsäure und Schlaganfall n=8 Studien, n= 54682 Teilnehmer. Kleiner Effekt. RR 0,93 (95%CI, 0,86-1,00), Heterogenität I² = 17% 4. Folsäure und Mortalität n=24 Studien, n= 56841 Teilnehmer. Kein Effekt. RR 1,00 (95%CI, 0,96-1,04), Heterogenität I² = 0% 5. Nahrungsanreicherung: n=19 Studien ohne Anreicherung, kardiovask. Erkrankung RR 0,98, koronare Herzkrankheit RR 1,05, Schlaganfall RR 0,88, Mortalität RR 1,01 n=7 mit Anreicherung: kardiovask. Erkrankung RR 0,99, koronare Herzkrankheit RR 0,97, Schlaganfall RR 1,07, Mortalität RR 0,99 <p><u>Zusammenfassung:</u> Folsäure Supplementierung zeigt keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich kardiovaskulärer Erkrankung, koronarer Herzkrankheit und Gesamtmortalität. Eine positive Tendenz zeigt sich bei der Risikoabschwächung für Schlaganfall. Diese Tendenz zeigt sich auch bei den Teilnehmern, die nichtangereichertes Mehl verwenden. Im Gegensatz ist das Schlaganfallrisiko für Menschen mit angereicherterem Mehl offenbar marginal erhöht.</p>
---------------------------------------	---	---	---

<p>Huo 2012 [3] OQAQ= 24</p>	<p>1966-Januar 2012 n=15 RCT's (n= 9 Sekundärprävention, n= 5 fortgeschrittene Nie-renerkrankungen) n= 55764 Teilnehmer (alle Studien auch in Myung)</p>	<p>Gabe von Folsäure Teilnehmer mit angereicherter, teilweise und nicht angereichert Nahrung (Mehl)</p>	<p>Zielparameter: Schlaganfall Meta Analyse:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtanalyse: Kleiner Effekt. RR 0,92 (95%CI, 0,86-1,00), Heterogenität $I^2 = 20\%$ 2. Mit angereicherter Nahrung: n= 5 Studien, n= 12338 Teilnehmer. Kein Effekt. RR 1,03 (95%CI, 0,88-1,21), Heterogenität $I^2 = 0\%$ 3. Ohne oder teilweise angereicherte Nahrung: n= 10 Studien, n= 43426 Teilnehmer. Signifikanter Effekt RR 0.89 (95%CI, 0,82-0,97), $I^2 = 20\%$ 4. Geringere Statineinnahme der Teilnehmer, n=4 Studien: Signifikanter Effekt RR 0,77 (95%CI, 0,64-0,92) 5. Tagesdosis Folsäure: $\leq 0,8\text{mg/d}$, n= 5 Studien). Effekt vorhanden: RR 0,75 (95%CI, 0,60-0,694). $\geq 0,8\text{mg/d}$, n= 5 Studien. Kleiner Effekt. RR 0,93 (95%CI, 0,84-1,01). <p><u>Zusammenfassung:</u> Das Schlaganfallrisiko wird mit der Supplementierung von Folsäure geringfügig zw. 8-11% gesenkt. Geringere Statineinnahme senkt das Schlaganfallrisiko weiter. Geringe tägliche Folsäuregaben waren wirkungsvoller als höhere.</p>
--------------------------------------	---	--	---

* OQAQ = Quality assessment tool for systematic reviews and meta-analyses (0-27 Punkte) [1]

n.s. = nicht significant

RR = Relatives Risiko

CI = Konfidenz Intervall

Vit= Vitamin

Hcy = Homocystein

s. = signifikant

n.s. = nicht signifikant

I^2 = Heterogenität

vs = versus

Wo = Woche

Mo= Monat

T = Tag

CAM = Komplementäre und Alternative Medizin

RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie

Recherche

1. PubMed

#1

vitamin supplement[All Fields] OR vitamin supplementation[All Fields] OR vitamin supplementations[All Fields] OR vitamin supplemented[All Fields] OR vitamin supplements[All Fields]) OR multivitamins[All Fields] OR (antioxidant supplement[All Fields] OR antioxidant supplementation[All Fields] OR antioxidant supplementations[All Fields] OR antioxidant supplemented[All Fields] OR antioxidant supplements[All Fields]) OR (folic acid supplement[All Fields] OR folic acid supplementation[All Fields] OR folic acid supplementations[All Fields] OR folic acid supplemented[All Fields] OR folic acid supplements[All Fields]) OR (selenium supplement[All Fields] OR selenium supplementation[All Fields] OR selenium supplementations[All Fields] OR selenium supplemented[All Fields] OR selenium supplementing[All Fields] OR selenium supplements[All Fields]) OR (beta carotene supplement[All Fields] OR beta carotene supplementation[All Fields] OR beta carotene supplementations[All Fields] OR beta carotene supplemented[All Fields] OR beta carotene supplements[All Fields]) OR (lycopene supplement[All Fields] OR lycopene supplementation[All Fields] OR lycopene supplementations[All Fields] OR lycopene supplemented[All Fields] OR lycopene supplements[All Fields]) OR (isoflavone supplement[All Fields] OR isoflavone supplementation[All Fields] OR isoflavone supplemented[All Fields] OR isoflavone supplements[All Fields]) AND ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))

119

#2

(vitamin a supplementation[All Fields] OR vitamin a supplemented[All Fields]) OR (vitamin b supplement[All Fields] OR vitamin b supplementation[All Fields] OR vitamin b supplements[All Fields]) OR (vitamin c supplement[All Fields] OR vitamin c supplementation[All Fields] OR vitamin c supplementations[All Fields] OR vitamin c supplemented[All Fields] OR vitamin c supplements[All Fields]) OR (vitamin d supplement[All Fields] OR vitamin d supplementation[All Fields] OR vitamin d supplementations[All Fields] OR vitamin d supplemented[All Fields] OR vitamin d supplementierung[All Fields] OR vitamin d supplements[All Fields]) OR (vitamin e supplement[All Fields] OR vitamin e supplementation[All Fields] OR vitamin e supplementations[All Fields] OR vitamin e supplemented[All Fields] OR vitamin e supplements[All Fields]) OR ("tocopherols"[MeSH Terms] OR "tocopherols"[All Fields] OR "tocopherol"[All Fields]) OR ("ascorbic acid"[MeSH Terms] OR "ascorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "ascorbic acid"[All Fields]) AND ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))

278

#3

(#1) OR #2 AND ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) 376

#4

(cardiovascular[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields])) OR ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields]) OR ("coronary thrombosis"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "coronary thrombosis"[All Fields]) OR ("angina pectoris"[MeSH Terms] OR ("angina"[All Fields] AND "pectoris"[All Fields]) OR "angina pectoris"[All Fields] OR "angina"[All Fields]) OR ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) OR ("transient ischaemic attack"[All Fields] OR "ischemic attack, transient"[MeSH Terms] OR ("ischemic"[All Fields] AND "attack"[All Fields] AND "transient"[All Fields]) OR "transient ischemic attack"[All Fields] OR ("transient"[All Fields] AND "ischemic"[All Fields] AND "attack"[All Fields])) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]) OR (("ischemia"[MeSH Terms] OR "ischemia"[All Fields] OR "ischemic"[All Fields]) AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields]) AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields])) OR ("coronary stenosis"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "stenosis"[All Fields]) OR "coronary stenosis"[All Fields]) OR ("coronary restenosis"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "restenosis"[All Fields]) OR "coronary restenosis"[All Fields]) AND ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) 3391

#5

(#3) AND #4 AND ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) 15

2. Cochrane Library

#1

vitamin supplement* or multivitamins or antioxidant supplement* or folic acid supplement* or selenium supplement* or beta-carotene supplement* or lycopene supplement* or isoflavone supplement*:ti,ab,kw from 2012 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Trials (Word variations have been searched) 163

#2

vitamin a supplement* or vitamin b supplement* or vitamin c supplement* or vitamin d supplement* or vitamin e supplement* or tocopherol or ascorbic acid:ti,ab,kw from 2012 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Trials (Word variations have been searched) 144

#3

#1 or #2 182

#4

cardiovascular disease or coronary disease or coronary thrombosis or angina or myocardial infarction or transient ischemic attack or stroke or ischemic heart stroke or coronary stenosis or coronary restenosis:ti,ab,kw from 2012 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Trials (Word variations have been searched) 571

#5

#3 and #4 9

3. Scopus

#1

(TITLE-ABS-KEY(vitamin supplement* OR multivitamins OR antioxidant supplement* OR folic acid supplement* OR selenium supplement* OR beta-carotene supplement* OR lycopene supplement* OR isoflavone supplement*) OR TITLE-ABS-KEY(vitamin a supplement* OR vitamin b supplement* OR vitamin c supplement* OR vitamin d supplement* OR vitamin e supplement* OR tocopherol OR ascorbic acid)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND PUBYEAR > 2011

[1,751](#)

#2

(TITLE-ABS-KEY(coronary disease OR coronary thrombosis OR angina OR myocardial infarction OR transient ischemic attack OR stroke OR ischemic heart stroke OR coronary stenosis OR coronary restenosis) OR TITLE-ABS-KEY(heart disease)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND PUBYEAR > 2011

[39,112](#)

#3

((TITLE-ABS-KEY(vitamin supplement* OR multivitamins OR antioxidant supplement* OR folic acid supplement* OR selenium supplement* OR beta-carotene supplement* OR lycopene supplement* OR isoflavone supplement*) OR TITLE-ABS-KEY(vitamin a supplement* OR vitamin b supplement* OR vitamin c supplement* OR vitamin d supplement* OR vitamin e supplement* OR tocopherol OR ascorbic acid)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND PUBYEAR > 2011) AND ((TITLE-ABS-KEY(coronary disease OR coronary thrombosis OR angina OR myocardial infarction OR transient ischemic attack OR stroke OR ischemic heart stroke OR coronary stenosis OR coronary restenosis) OR TITLE-ABS-KEY(heart disease)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND PUBYEAR > 2011)

3.2.2.3 Literatur

1. Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, Manns B, Laupland KB, Doig CJ (2005) A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature *Critical care* 9: R575-582
2. Huang T, Chen Y, Yang B, Yang J, Wahlqvist ML, Li D (2012) Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 31: 448-454
3. Huo Y, Qin X, Wang J, Sun N, Zeng Q, Xu X, Liu L, Xu X, Wang X (2012) Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis *International journal of clinical practice* 66: 544-551
4. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, Park BJ (2013) Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ (Clinical research ed)* 346: f10-f10
5. Yang HT, Lee M, Hong KS, Ovbiagele B, Saver JL (2012) Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials *European journal of internal medicine* 23: 745-754
6. Ye Y, Li J, Yuan Z (2013) Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials *PLoS One* 8: e56803

3.3 Diabetes mellitus als Risikofaktor

3.3.1 Typ-2-Diabetes

3.3.1.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche:

Ist Typ-2-Diabetes hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse als KHK-Äquivalent zu werten? D.h. soll auch für Menschen mit Typ-2-Diabetes das kardiovaskuläre Risiko kalkuliert werden, oder sollten sie wie Menschen in der Sekundärprävention mit Statin und ASS behandelt werden.

Systematisches Review(1) mit Einschluss von 13 Studien zu 45.108 Patienten und Suchzeitraum 1996 bis April 2007 als Grundlage. Von dieser Metaanalyse ausgehende systematische Recherche nach prognostischen Studien in MEDLINE für den Zeitraum von Mai 2007 bis zum Stichtag (16.10.2012)

Suchwörter (Limits: Prognostische Studien, Studien an Menschen; Veröffentlichung auf Englisch oder Deutsch)

Disease/ Population	Prognostic studies	Evaluation / Outcomes
Diabetes mellitus (MESH)	Prognos* OR first A AND N Episode D OR Cohort	Myocardial infarction (MESH) OR A Myocardial ischemia (MESH) N OR Stroke (MESH) D OR Acute cerebro-vascular accident

Tabelle: Ein-und Ausschlusskriterien

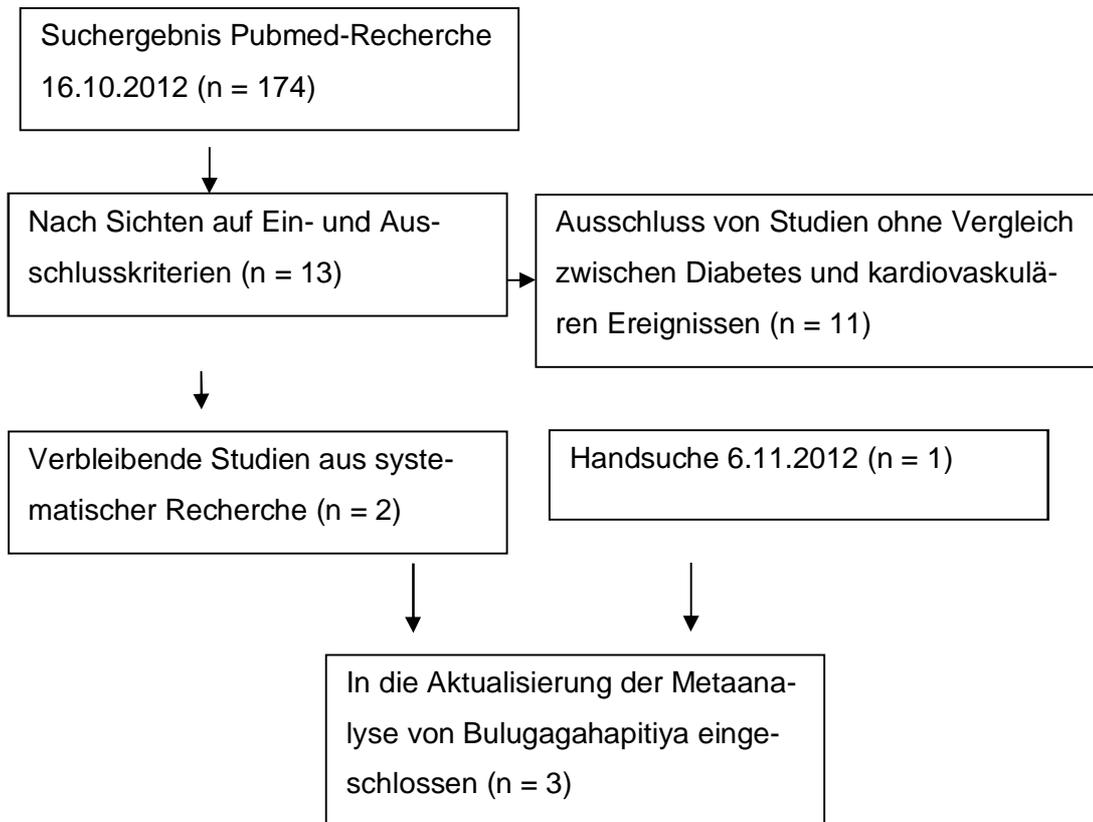
Einschlusskriterien (E)		
E1	Population: Personen mit Diabetes mellitus	
E2	Prognose: prognostische Studien	
E3	Outcome: kardiovaskuläre Ereignisse	
Ausschlusskriterien (A) und Anzahl der jeweilig ausgeschlossenen Treffer		
A1	Studien ohne Vergleich zwischen Menschen mit und ohne Diabetes	3
A2	Reine Kasuistiken	1
A3	Studien nur aus der Sekundärprävention nach Infarkt oder Insult	44
A4	Reine Vergleiche zwischen verschiedenen Interventionen	4
A5	Reine Prävalenz-/Inzidenz-Studien	6
A6	Studien zu stark selektierten Patientenkollektiven	12
A7	Studien ohne Untersuchung eines klinischen Endpunktes	21
A8	Vergleichs-Studien zwischen verschiedenen epidemiologischen Registern	1
A9	Untersuchung weiterer Risikofaktoren	24
A10	Reine Interventions-Studien	23
A11	Studien zur Versorgungsforschung	10
A12	Vergleich verschiedener Risikorechner	2
A13	Diagnostische Studien	6
A14	Studien mit anderen klinischen Endpunkten	5
A15	Studien ohne Vergleich Diabetes/kardiovask. Vorerkrankungen	11

3.3.1.2 Ergebnisse

3.3.1.2.1 Suche

Die gefundenen Treffer wurden nach Ein-und Ausschlusskriterien (Tabelle 1) untersucht. Zunächst wurde ein Titel und Abstract-Screening durchgeführt, dann wurden die Volltexte gescreent. Insgesamt wurden 174 Artikel durch die systematische Recherche identifiziert. Einen Überblick über die Literaturrecherche gibt Abb. 1.

Abbildung 1: Flowchart Literaturrecherche



3.3.2.1.1 Zusammenfassung Rechercheergebnisse:

Die zum Ausgang der Aktualisierungs-Recherche verwendete Metaanalyse von Bulugahapitiya et al (1) schloss 13 prognostische Studien mit 45.108 Patienten ein. Studien mit weniger als 100 Teilnehmern, unter 4 Jahren Laufzeit und ohne Untersuchung kardiovaskulärer Outcomes waren ausgeschlossen worden.

Die Studienlaufzeit betrug 5-25 Jahre (Durchschnitt 13,4 Jahre), die untersuchten Personen waren 25-84 Jahre alt. Personen mit Diabetes ohne vorhergehenden Myokardinfarkt hatten ein 43% geringeres Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden als Personen nach Myokardinfarkt ohne Diabetes (OR 0,56, 95% CI 0,53-0,60).

Bei der beschriebenen Pubmed-Suche wurden die inhaltlichen Suchkriterien im Vergleich zu den in die Metaanalyse von Bulugahapitiya et al noch um die MeSh-Terms „myocardial ischemia“, „stroke“ und „acute cereberovascular accident“ erweitert, um auch hinsichtlich des in der vorliegenden Leitlinie relevanten Endpunktes Schlaganfall zu recherchieren.

Unter den 13 bei der Recherche identifizierten Treffern verglichen nur zwei Arbeiten das Risiko von Personen mit Diabetes mit dem eines vorangegangenen Myokardinfarktes bzw. zerebralen Insultes.

Die Arbeit von Hadaegh et al (4) fand keinen Unterschied im Infarktisiko zwischen Personen mit bekanntem Diabetes ohne KHK und solchen mit bekannter KHK ohne Diabetes.

Nur bei frisch diagnostiziertem Diabetes ohne KHK lag das Risiko bei Frauen etwas niedriger als das bei bekannter KHK ohne Diabetes ($p = 0.085$).

Die Übertragbarkeit des Ergebnisses dieser Studie aus Teheran auf Deutschland erscheint bei einer hohen Diabetes-Prävalenz von 14% fraglich. Zudem wurde das Rezidivrisiko kardialer Ereignisse bei sehr weichen Einschluss-Kriterien (selbst angegebene KHK-Diagnose auch nur durch Vorliegen entsprechender EKG-Veränderungen, keine Erwähnung bereits durchgeführter koronarer Interventionen) möglicherweise unterschätzt.

Die Arbeit von Cano et al (5) lag dagegen im Trend der Metaanalyse von Bulugahatipiya: das Risiko für Myokardinfarkte lag bei Personen mit Diabetes ohne vorherigen Infarkt signifikant geringer als bei solchen mit vorangegangenem Infarkt ohne Diabetes.

Eine Handsuche identifizierte eine weitere Arbeit(15). Die Stärke dieser Arbeit besteht darin, dass es sich um eine komplette Bevölkerungs-basierte Kohorte handelt. Das Infarktisiko von Personen mit Diabetes ohne vorherigen Infarkt lag hiernach deutlich unter dem von Personen nach Infarkt ohne Diabetes und bewegte sich damit im Rahmen der o.a. Metaanalyse von Bulugahapitiya(1). Das Insultrisiko war bei Personen mit Diabetes ohne bekannte KHK gegenüber Personen nach Infarkt ohne Diabetes um 30% erhöht, die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Männern mit Diabetes ohne Infarkt um 16% höher, bei Frauen um 14% niedriger als bei Personen nach Infarkt ohne Diabetes. Weil eine Diabetes-Prävalenz von 2,2% in Dänemark darauf hinweist, dass die Diabetes-Diagnose dort später erfolgen könnte als in Deutschland und weil in diese Untersuchung nur medikamentöse behandelte Menschen mit Diabetes einbezogen wurden, erscheint die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland fraglich.

Zusammenfassung:

Ein Diabetes mellitus erhöht unzweifelhaft das kardiovaskuläre Risiko der betroffenen Personen. Diese Erhöhung liegt aber deutlich, und zwar ca. 40% unter derjenigen, die ein durchgemachter Myokardinfarkt mit sich bringt.

Tabelle 1: Prognostische Studien zum Thema Diabetes und vorangegangener Myokardinfarkt als Risikofaktoren für Folge-Infarkte und -Schlaganfälle

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
9. Kennedy (2) 2012; USA	Kohorten-Studie 30329 schwarze und europäisch-stämmige US-Amerikaner aus dem „stroke belt“ der USA über 45 Jahre alt, davon 19,1% mit Diabetes	Schlaganfall und Myokardinfarkt	Diese Studie erlaubt keine Aussage über die Prädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen durch das Vorliegen eines Diabetes im Vergleich zu derjenigen eines Rezidives bei bereits inzidentem Infarkt oder Insult – sie wurde auf familienanamnestische Belastung hin adjustiert und durchgeführt
27. Yokoyama (3) 2011 Japan	Kohorten-Studie 2984 Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen. Vergleich mit anderen Kohorten	Erstes kardiovaskuläres Ereignis	Es wurden nur 90 inzidente kardiovaskuläre Ereignisse bei 10.827 Personen-Jahren gefunden. Kein Vergleich mit der Ereignisrate von Menschen mit bereits vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen, Übertragbarkeit bei bekannt niedrigerer Inzidenz in Japan auf deutsche Verhältnisse unsicher.
47. Hadaegh (4) 2010 Iran	Prospektive Populations-basierte Kohorten-Studie 5198 Personen über 30 Jahre, follow-up 7,6 Jahre	Neue KHK-Ereignisse	HR für kardiale Ereignisse bei Personen ohne Diabetes mit bekannter KHK 2.1 (95% CI: 1,4-3,1) bei Männern und 5,2 (3,2-8,3) bei Frauen im Vergleich zu Personen ohne Diabetes und ohne KHK, HR für frisch diagnostizierten Diabetes ohne bekannte KHK 1,7 (1,1-2,7) bei Männern und 3,1 (1,8-5,6) bei Frauen HR für medikamentös behandelten Diabetes ohne bekannte KHK 1,7 (0,9-3,3) bei Männern und 6,2 (3,6-10,6) bei Frauen. Hs für frisch diagnostizierten Diabetes und bekannte KHK 6.4 (3.2-12.9) bei Frauen und 3,2 (1,9-5,6) bei Männern HR für medikamentös behandelten Diabetes und bekannte KHK 8,0(4,3-14,8) bei Frauen und 4,2 (2,2-7,8) bei Männern

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
			<p>Kein Unterschied des Risikos zwischen bekanntem Diabetes ohne KHK und bekannter KHK ohne Diabetes bei beiden Geschlechtern, allerdings war das Risiko bei frisch diagnostiziertem Diabetes ohne KHK bei Frauen etwas niedriger als das bei bekannter KHK ohne Diabetes ($p = 0.085$).</p> <p>Einschränkung der Übertragbarkeit dieser Studie aus Teheran auf Deutschland bei einer hohen Diabetes-Prävalenz von 14%.</p> <p>Mögliche Unterbewertung des Rezidivrisikos einer KHK bei sehr weichen Einschluss-Kriterien: (selbst angegebene KHK-Diagnose auch nur durch Vorliegen entsprechender EKG-Veränderungen), keine Erwähnung bereits durchgeführter koronarer Interventionen.</p> <p>Mögliche Überschätzung des Diabetes-Risikos durch späte Diagnose.</p> <p>Verglichen mit nicht eingeschlossenen Männern waren unter den Studienpatienten weniger Raucher (27 vs 31,5%), verglichen mit nicht eingeschlossenen Frauen waren die Studienteilnehmerinnen jünger (46,9 vs. 47,8 Jahre) und hatten einen niedrigeren systolischen Blutdruck (122 vs. 124 mm Hg) und einen höheren BMI (28,6 vs. 28,1 kg/m²)</p> <p>In der Gruppe neu diagnostizierter Diabetiker lag der Quotient Triglyceride/HDL höher, bei den Männern auch der BMI, bei den Frauen der systolische Blutdruck im Vergleich zur KHK-Gruppe.</p> <p>In der Gruppe medikamentös behandelter Diabetiker waren systolischer Blutdruck und Quotient Triglyceride/HDL bei den Frauen höher als in der KHK-Gruppe</p>
56. Cano (5) 2010 Spanien	Kohortenstudie 4.410 30- bis 74-jährige Patienten – je die Hälfte Patienten mit inzidentem Infarkt und Personen mit Diabetes. Follow-up 10 Jahre	Infarkt ereignisse und -sterblichkeit	HR für inzidente Infarkte bei Menschen mit Diabetes signifikant geringer als bei solchen mit vorangegangenen Infarkt: Männer 0,54 (95% CI 0,45-0,66), Frauen 0,28 (0,21-0,37), für die kardiovaskuläre Mortalität bei Männern 0,26 (0,19-0,36) und bei Frauen 0,16 (0,10-0,26)
113. Rincon (6) 2009	1:2-gematchte Fall-Kontroll-Studie	Schlaganfall	Es wurde unter Patienten mit intrakranieller Atherosklerose eine höhere Diabetes-Prävalenz gefunden.

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
USA	714 mit erstem Schlaganfall in Nord-Manhattan		<p>Das Insult-Risiko war höher bei Patienten mit intrakranieller Sklerose als bei als nicht-atheromatösen Hirninfarkten und viel höher als bei extrakranieller Sklerose.</p> <p>In dieser Studie wurde nicht das Risiko von Personen mit Diabetes mit dem von Personen nach vorhergehendem Insult untersucht,</p>
131. Simons (7) 2008 Australien	Kohortenstudie mit über 60-Jährigen, 16 Jahre follow-up	Herzinfarkt-rate und Sterblichkeit	<p>das kardiovaskuläre Risiko steigt mit der Höhe der Nüchtern-Glukose.</p> <p>Die Studie verglich nicht das Risiko von Diabetikern ohne vorherigen Infarkt mit Nicht-Diabetikern nach Infarkt.</p>
137. Dale (8) 2008 Norwegen	Populations-basierte Kohorte über 139.743 über 20 Jahre alte Personen über 2x9 Jahre lang beobachtet	Altersspezifische koronare Sterblichkeit	<p>Nach multivariater Adjustierung nach Alter, Geschlecht, Blutdruck, BMI, Bewegungsanamnese und Bildungsniveau lag die HR für kardialen Tod bei Männern mit Diabetes in der ersten Welle der Untersuchung bei 2,16 im Vergleich zu Nicht-Diabetikern bei 2,16 (1,81-2,57), in der zweiten Welle bei 1,95 (1,57-2,42). Für Frauen betrug die HR in der ersten Erhebungsperiode 2,87 (2,39-3,44), in der zweiten 2,71 (2,14-3,47).</p> <p>Die kardiale Sterblichkeit aller untersuchten Personen ging vom einen Untersuchungszeitraum zum anderen drastisch zurück, die Sterblichkeit der Personen mit Diabetes ebenfalls. Sie blieb aber etwa doppelt so hoch wie diejenige von Personen ohne Diabetes.</p> <p>Das Risiko wurde nicht mit demjenigen von Menschen nach Myokardinfarkt verglichen.</p>
139. Barengo (9) 2008 Finnland	2 Kohorten aus einer 6,6%-Bevölkerungs-Stichprobe mit 35.014 25-64 Jahre alten Personen.	Herzinfarkt-Rate und koronare Sterblichkeit	<p>Die Wahrscheinlichkeit kardialer, auch tödlicher Ereignisse sank bei den Männern stark, bei den Frauen mit Diabetes veränderte es sich nicht.</p> <p>Das relative Risiko, an einem Herzinfarkt zu sterben, stieg bei Männern mit Diabetes zu Beginn der Untersuchung im Vergleich zu solchen ohne Diabetes von 1,67 auf 1,75, bei während der Studie inzidentem Diabetes von 1,00 auf 1,92, bei Frauen sank es von 4,2 auf 2,0.</p> <p>Das Verhältnis der kumulativen Ereignisraten für Herzinfarkte sank bei Männern mit Diabetes im Vergleich zu denen ohne von 1,67 auf 1,37, dasjenige der Frauen stieg von 2,33 auf 3,42.</p> <p>Das Risiko wurde nicht mit demjenigen von Menschen nach Myokardinfarkt verglichen.</p>

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
155. Hirai 2008 USA	Prospektive Populations-basierte Kohorte von Personen mit Diabetes über 30 Jahre alt. 16 Jahre follow-up	Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität	Die Gesamtmortalität stieg mit dem HbA1c (HR 1,12 (1,07-1,17) pro 1%-Punkt HbA1c. Das Risiko wurde nicht mit demjenigen von Menschen nach Myokardinfarkt verglichen.
158. Bøg-Hansen (11) 2007 Schweden	Populations-basierte Kohorten-Studie. 814 Patienten mit Hypertonie, follow-up 8,7 Jahre.	Infarkt-Sterblichkeit	Die stärksten Prädiktoren für die Sterblichkeit an Herzinfarkt waren unter den männlichen Hypertonie-Patienten eine Mikroalbuminurie (HR 3,8 CI 1,8-8,0) und linksventrikuläre Hypertrophie (HR 4,0 – CI 1,7-9,4), bei den Frauen dagegen war es ein Diabetes (HR 4,8 – CI 2,4-9,8) Das Risiko wurde nicht mit demjenigen von Menschen nach Myokardinfarkt verglichen.
164. Guzder (12) 2007 Groß-Britannien	Kohortenstudie mit gematchten Paaren bei 736 Personen mit neu diagnostiziertem Diabetes, follow-up 5,25 Jahre	Vorzeitige Sterblichkeit (Gesamt-Mortalität)	Die Gesamtsterblichkeit war bei den Patienten mit einem Diabetes mehr als verdoppelt ((OR) 2,47; CI 1,74- 3,49]. Das Risiko wurde nicht mit demjenigen von Menschen nach Myokardinfarkt verglichen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Großbritannien auf Deutschland ist möglicherweise wegen der unterschiedlichen Diagnose-Raten eines Diabetes erschwert.
168. Jerakathil (13) 2007 Kanada	Kohortenstudie mit einem Vergleich der Personen mit Diabetes mit den Erkrankungsraten der Gesamtbevölkerung	Insult-Inzidenz	Die altersadjustierte Insultrate lag gut doppelt so hoch bei den Personen mit Diabetes im Vergleich zur Durchschnitts-Bevölkerung. Es fand keine multiple Adjustierung nach weiteren Risiken statt. Zudem wurden nur medikamentös behandelte Diabetiker untersucht. Das Risiko wurde nicht mit demjenigen von Menschen nach Schlaganfall verglichen.
172. Avogaro (14) 2007 Italien	Kohorte – alle diagnostizierten Diabetiker einer Region ab 40 Jahre. 11.644 Diabetiker ohne vorherige kardiale Ereignisse	Herzinfarkt-Inzidenz	Alter und Diabetes-Dauer waren Prädiktoren. Kein Vergleich mit Personen ohne Diabetes, kein Vergleich mit Menschen in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

Ergebnis der Handsuche

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
Handsuche 1 Schramm Dänemark (15)	Populationsbasierte Kohorte. Alle über 30-Jährigen in Dänemark. 71.801 Patienten mit Diabetes und 79.575 Patienten nach vorhergegangenem Infarkt. Follow-up 5 Jahre.	Myokardinfarkt, Insult, kardiovaskulärer Tod, Sammelendpunkt aus den 3 genannten Endpunkten, Gesamtsterblichkeit	<p>Nach Adjustierung auf Komorbiditäten, Alter, sozioökonomischem Status und Co-Medikation lag die HR für Myokardinfarkt für Personen mit Männern ohne KHK bei 0,55 (0,53-0,58) im Vergleich zu dem von Männern mit vorhergehendem Infarkt ohne Diabetes, bei Frauen 0,52 (0,49-0,54).</p> <p>Das Insultrisiko lag bei Männern mit Diabetes ohne KHK mit einer HR von 1,3 höher (1,23-1,37), bei Frauen war es gleich (1,01 – 0,96-1,06).</p> <p>Für den Sammelendpunkt aus Myokardinfarkt, Insult und kardiovaskulären Tod lag die HR bei Männern im Vergleich bei 0,98 (0,91-0,97), bei den Frauen bei 0,69 (0,67-0,71), beim kardiovaskulären Tod bei 1,16 (1,12-1,20) bei Männern und bei 0,86 (0,84-0,89) bei Frauen.</p> <p>Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Dänemark, wo es keine Screening-artige Untersuchung wie die Gesundheitsuntersuchung nach §25 SGB V gibt, erscheint bei einer mit 2,2% äußerst niedrig erscheinenden Diabetes-Prävalenz fraglich. Zudem dürfte die Einschränkung auf Personen mit Diabetes, deren Diabetes medikamentös behandelt wird, das entsprechende Risiko höher erscheinen lassen als bei einer Betrachtung aller Personen mit Diabetes.</p>

3.3.3 Typ-1-Diabetes

3.3.3.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche

Fragestellung:

Ist Typ-1-Diabetes hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse als KHK-Äquivalent zu werten? D.h. soll auch für Menschen mit Typ-2-Diabetes das kardiovaskuläre Risiko kalkuliert werden, oder sollten sie wie Menschen in der Sekundärprävention mit Statin und ASS behandelt werden.

Systematische Literaturrecherche:

Systematische Recherche nach Studien in MEDLINE (6.11.2012)

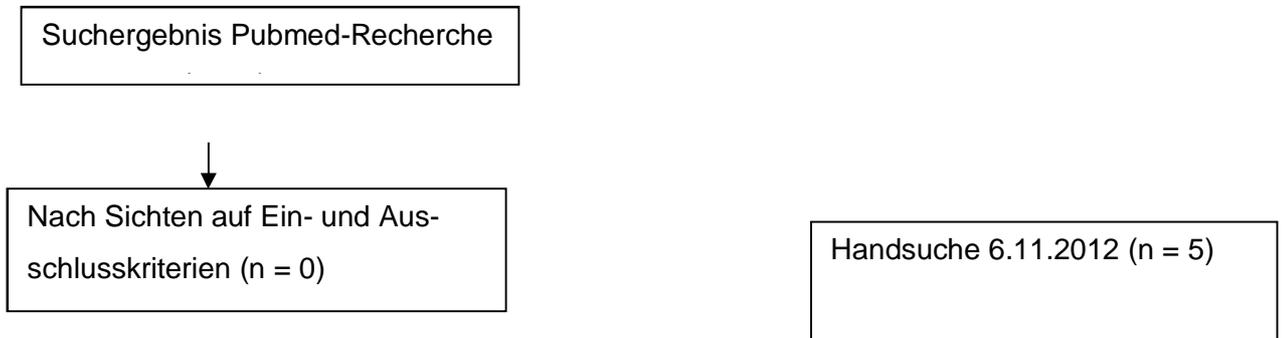
Suchwörter

Disease/ Population		Evaluation / Outcomes
Diabetes mellitus, Type 1 (MESH)	A N D	Myocardial infarction (MESH) OR Myocardial ischemia (MESH) OR Stroke (MESH) OR Acute cerebro-vascular accident

Tabelle: Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (E)		
E1	Population: Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus	
E2	Outcome: kardiovaskuläre Ereignisse	
Ausschlusskriterien (A) und Anzahl der jeweilig ausgeschlossenen Treffer		
A1	Reine Konsensus-Leitlinien	6
A2	Ausschließlich Studienprotokoll	1

Abbildung: Flowchart Literaturrecherche



3.3.3.2 Ergebnisse

3.3.3.2.1 Suche

In der systematischen Recherche fanden sich keine Treffer mit Ein- und ohne Ausschlusskriterien.

In der Handsuche fanden sich 5 Arbeiten teils aus Kohortenstudien, teils aus den Kontrollgruppen von Interventionsstudien.

3.3.3.2.2 Evidenztabelle

Tabelle 2: Ergebnis der Handsuche zum Thema Typ-1-Diabetes und kardiovaskuläre Folge-Erkrankungen

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
1. Warram (15) 1992; USA	Nachanalyse von 2 Kohorten-Studien zu 2050 über 35-jährigen Typ-1-Diabetikern. Follow-up der kleineren, 292 Patienten umfassenden Arbeit 20-40 Jahre, der größeren Kohorte mit 1758 Patienten über 5 Jahre	Kardiale, renale und Gesamt-sterblichkeit	Gesamtsterblichkeit in allen Altersgruppen in der Kohorte ohne Proteinurie 7/1000 Personen-Jahre, in der Gruppe mit Proteinurie in der kleineren Studie 75, in der größeren 55/1000 Personen-Jahre. Kein Vergleich mit Personen ohne Diabetes. Möglicher Verzerrungs-Effekt durch die geringe Probanden-Zahl in der Studie mit 287 Probanden.
2. Astrup (16) 2005 Dänemark	Kohorten-Studie 293 über 18-Jährige mit Typ-1-Diabetes, Vergleich Patienten mit und ohne Mikroalbuminurie. Follow-up 10 Jahre	Kardio-vaskuläre Morbidität und Sterblichkeit	HR für das Erreichen des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärer Ereignis- und Todesrate: bei Vorliegen einer Nephropathie im Vergleich zu Personen ohne Nephropathie: 3,26 (1,89 – 5,62), durch vorausgegangene kardiovaskuläre Ereignisse 3,19 (2,04 – 4,97)
3. DCCT (17)	Kontrollgruppe einer Interventions-Studie zur intensivierten	Kardio-vaskuläre	HR in der Gruppe der Patienten mit Mikroalbuminurie 2,93 (1,85–4,65). Es bleibt natürlich das Risiko eines erheblichen Bias durch multiple Begleittherapien.

Autor; Jahr	Studientyp, Studienkollektiv	Outcome	Bewertung der Studie
2005 USA	HbA1c-Senkung bei 1.441 Patienten mit Typ-1-Diabetes. Follow-up 17 Jahre. Vergleich innerhalb dieser Gruppe zwischen denjenigen mit und denjenigen ohne Mikroalbuminurie		Das am Ende erreichte HbA1c von 9,1% in der Kontrollgruppe zu Ende der 6,5-jährigen Insulin-Intervention und von 7,8% am Ende der follow-up-Nachbeobachtungszeit erscheint aber durchaus realistisch für mögliche Generalisierungen.
4. Orchard (18) 2010 USA	Kohortenstudie 651 über 17-jährige Patienten mit Typ-1-Diabetes. Follow-up 20 Jahre. Vergleich zwischen Normoalbuminurie, Mikroalbuminurie und höhergradiger Nephropathie	Sterblichkeit	In der Gruppe, die normoalbuminurisch blieb, war die Gesamtsterblichkeit nicht erhöht (1,02; 0,5-1,9). Gegenüber der durchschnittlichen Sterberate bei den Personen ohne Mikroalbuminurie von 2,0 (1,2-2,8) lag diejenige der Personen mit Mikroalbuminurie dreifach höher (Sterberate 6,2; 5,2-7,2)
5. Groop (19) 2009 Finnland	Nationale Kohorte 4.201 Patienten mit Typ-1-Diabetes, Follow-up 7 Jahre	Sterblichkeit	Bei Normoalbuminurie keine Exzess-Mortalität im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung. Bei Mikroalbuminurie 2,8-faches Mortalitätsrisiko

3.3.4 Literatur

1. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26:42–148
2. Kennedy RE, Howard G, Go RC et al Association between family risk of stroke and myocardial infarction with prevalent risk factors and coexisting diseases. *Stroke*. 2012;43:974-9.
3. Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K et al Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with Type 2 diabetes in primary care settings: a prospective cohort study (JDDM 20). *Diabet Med*. 2011;28:1221-8
4. Hadaegh F, Fahimfar N, Khalili D, Sheikholeslami F, Azizi F. New and known type 2 diabetes as coronary heart disease equivalent: results from 7.6 year follow up in a Middle East population. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:84.
5. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J et al REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33:2004-9.
6. Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G et al Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28:65-71.
7. Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Usefulness of fasting plasma glucose to predict mortality or coronary heart disease in persons > or = 60 years of age without diabetes mellitus or in those with undiagnosed diabetes mellitus (from The Dubbo Study). *Am J Cardiol*. 2008;102:831-4.
8. Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study. *BMJ*. 2008;337:a236
9. Barengo NC, Kato S, Moltchanov V, Tajima N, Tuomilehto J. The diabetes-cardiovascular risk paradox: results from a Finnish population-based prospective study. *Eur Heart J*. 2008;29:1889-95
10. Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R Relationship of glycemic control, exogenous insulin, and C-peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in people with

older-onset diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). *Diabetes Care*. 2008;31:493-7

11. Bøgg-Hansen E, Larsson CA, Gullberg B et al. Predictors of acute myocardial infarction mortality in hypertensive patients treated in primary care: a population-based follow-up study in the Skaraborg. *Scand J Prim Health Care*. 2007;25:237-43
12. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort. *Diabet Med*. 2007;24:1164-7
13. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study. *Stroke*. 2007;38:1739-43
14. Avogaro A, Giorda C, Maggini M et al Incidence of Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetic Men and Women. Impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diab Care* 2007;30:1241–1247
15. Schramm KT, Gislason GH, Køber L et al Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk. A population study of 3.3 million people *Circulation*. 2008;117:1945-1954
15. Warram JH, Laffel LM, Ganda OP, Christlieb AR Coronary artery disease is the major determinant of excess mortality in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:S104-S110
16. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P et al. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy: A prospective follow-up study. *Kidn Int* 2005; 68:1250–1257
17. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
18. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2010 53:2312–2319

19. Groop PH, Thomas MC, Moran JL et al The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1. Diabetes. Diabetes 2009;58:1651-58

Eingeschlossene Studien (Suche vom 16.10. 2012)

Nr.	Arbeit	Widerspricht die Arbeit der Metaanalyse von Bulugathapiya?	Bewertung
9.	<p>Stroke. 2012 Apr;43(4):974-9. Epub 2012 Feb 9.</p> <p>Association between family risk of stroke and myocardial infarction with prevalent risk factors and coexisting diseases.</p> <p>Kennedy RE, Howard G, Go RC, Rothwell PM, Tiwari HK, Feng R, McClure LA, Prineas RJ, Banerjee A, Arnett DK.</p> <p>Source</p> <p>Department of Biostatistics, School of Public Health, 1665 University Boulevard, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294-0022, USA.</p> <p>Abstract</p> <p>BACKGROUND AND PURPOSE:</p> <p>Familial transmission of stroke and myocardial infarction (MI) is partially mediated by transmission of cerebrovascular and cardiovascular risk factors. We examined relationships between family risk of stroke and MI with risk factors for these phenotypes.</p> <p>METHODS:</p> <p>A cross-sectional association between the stratified log-rank family score for stroke and MI with prevalent risk factors was assessed in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort.</p> <p>RESULTS:</p> <p>Individuals in the fourth quartile of stratified log-rank family scores for stroke were more likely to have prevalent risk factors including hypertension (OR, 1.43; 95% CI, 1.30-1.58), left ventricular hypertrophy (OR, 1.42; 95% CI, 1.16-1.42), diabetes (OR, 1.26; 95% CI, 1.12-1.43), and atrial fibrillation (OR, 1.23; 95% CI, 1.03-1.45) compared with individuals in the first quartile. Likewise, individuals in the fourth quartile of stratified log-rank family scores for MI were more likely to have prevalent risk factors including hypertension (OR, 1.57; 95% CI, 1.27-1.94) and diabetes (OR, 1.29; 95% CI, 1.12-1.43) than the first quartile. In contrast to stroke, the family risk score for MI was associated</p>	JA	Kein Vergleich zwischen Menschen mit Diabetes und solchen mit bereits inzidenten kardiovaskulären Erkrankungen. Fokussierung auf die familien-anamnestic Belastung

	<p>with dyslipidemia (OR, 1.38; 95% CI, 1.23-1.55) and overweight/obesity (OR, 1.22; 95% CI, 1.10-1.37).</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>Family risk of stroke and MI is strongly associated with the majority of risk factors associated with each disease. Family history and genetic studies separating nonspecific contributions of intermediate phenotypes from specific contributions to the disease phenotype may lead to a more thorough understanding of transmission for these complex disorders.</p> <p>PMID: 22328552</p> <p>[PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>Related citations</p> 		
2 7	<p>Diabet Med. 2011 Oct;28(10):1221-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03347.x.</p> <p>Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with Type 2 diabetes in primary care settings: a prospective cohort study (JDDM 20).</p> <p>Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Sugimoto H, Takeda H, Minami M, Kobayashi M, Sone H; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group.</p> <p>Collaborators (18)</p> <p>Source</p> <p>Jiyugaoka Medical Clinic, Internal Medicine, Obihiro, Japan. hi-roki@m2.octv.ne.jp</p> <p>Abstract</p> <p>AIMS:</p> <p>To investigate whether a reduced incidence of cardiovascular disease in Type 2 diabetes can be achieved in a newly recruited cohort following the recently advanced concept of multifactorial treatment and followed in primary care settings as compared with earlier cohorts.</p> <p>METHODS:</p> <p>A prospective study was performed in primary care settings at multiple clinics nationwide in the Japan Diabetes Clinical Data Management (JDDM) study group. Subjects were 2984 patients with Type 2 diabetes without prevalent cardiovascular disease. The main outcome measure was the first event of non-fatal or fatal coronary heart disease, ischaemic stroke or peripheral artery disease, and the incidence was compared with other representative cohorts.</p> <p>RESULTS:</p>	Ja	Kein Vergleich mit der Ereignisrate von Menschen mit bereits vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen,

	<p>There were 90 cardiovascular events over 10,827 person-years of follow-up with a dropout rate of 6%. The incidences (per 1000 person-years, 95% confidence interval) of composite, coronary heart disease, ischaemic stroke and peripheral artery disease in the JDDM study were 8.3 (6.6-10.0), 4.4 (3.2-5.6), 3.1 (2.1-4.2), and 0.7 (0.2-1.2), respectively. Each incidence was lowest in the JDDM study compared with other cohorts ($P < 0.01$ vs. each cohort). In the JDDM study, significant variables predictive of the occurrence of a cardiovascular event were age, duration of diabetes, HbA(1c), HDL cholesterol and urinary albumin.</p> <p>CONCLUSION:</p> <p>The novel finding of low cardiovascular disease occurrence in this study may be conferred by the feasibility at primary care settings for providing patients with Type 2 diabetes with favourable control of blood glucose, blood pressure and lipids, coupled with unique ethnicity/country factors.</p> <p>© 2011 The Authors. Diabetic Medicine © 2011 Diabetes UK.</p> <p>PMID: 21658121</p> <p>[PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>Related citations</p> 		
<p>4</p> <p>7.</p>	<p>Cardiovasc Diabetol. 2010 Dec 4;9:84.</p> <p>New and known type 2 diabetes as coronary heart disease equivalent: results from 7.6 year follow up in a Middle East population.</p> <p>Hadaegh F, Fahimfar N, Khalili D, Sheikholeslami F, Azizi F.</p> <p>Source</p> <p>Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Parvaneh St., Yaman St., Velenjak, Tehran, Iran. fzhadaegh@endocrine.ac.ir</p> <p>Abstract</p> <p>BACKGROUND:</p> <p>To investigate whether the known diabetes mellitus (KDM) or newly diagnosed diabetes mellitus (NDM) could be regarded as a coronary heart disease (CHD) risk equivalent among a relatively young Middle East population with high prevalence of diabetes mellitus (DM).</p> <p>METHODS:</p> <p>A population based cohort study of 2267 men and 2931 women, aged ≥ 30 years. Prior CHD was defined as self-reported or ECG positive CHD at baseline, KDM as subjects using any kind of glucose-lowering medications and NDM according to fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glycaemia. Participants were categorized to six groups according to the presence of known or newly diagnosed DM and CHD at baseline (DM-/CHD-, DM-/CHD+,</p>		

	<p>NDM+/CHD-, NDM+/CHD+, KDM+/CHD-, KDM+/CHD+) and Cox regression analysis were used to estimate the hazard ratio (HR) of CHD events for these DM/CHD groups, given DM-/CHD-as the reference.</p> <p>RESULTS:</p> <p>During 7.6-year follow up, 358 CHD events occurred. After controlling traditional risk factors, HRs of CHD events for DM-/CHD+ group were 2.1 (95% CI: 1.4-3.1) and 5.2 (3.2-8.3) in men and women respectively. Corresponding HRs for NDM+/CHD-were 1.7 (1.1-2.7) and 3.1 (1.8-5.6) and for KDM+/CHD-were 1.7 (0.9-3.3) and 6.2 (3.6-10.6) in men and women respectively. The HRs for NDM+/CHD+ and KDM+/CHD+ groups (i.e. participants with history of both diabetes and CHD) were 6.4 (3.2-12.9) and 8.0 (4.3-14.8) in women and 3.2 (1.9-5.6) and 4.2 (2.2-7.8) in men, respectively. The hazard of CHD events did not differ between KDM+/CHD-and DM-/CHD+ in both genders using paired homogeneity test, however the HR for NDM+/CHD-was marginally lower than the HR for DM-/CHD+ in women ($p = 0.085$).</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>KDM patients in both genders and NDM especially in men exhibited a CHD risk comparable to nondiabetics with a prior CHD, furthermore diabetic subjects with prior CHD had the worst prognosis, by far more harmful in women than men; reinforcing the urgent need for intensive care and prophylactic treatment for cardiovascular diseases.</p> <p>PMID: 21129219 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>PMCID: PMC3016329 Free PMC Article Related citations</p> 		
6	<p>Diabetes Care. 2010 Sep;33(9):2004-9. Epub 2010 Jun 8.</p> <p>6. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, Elosua R, Marrugat J; REGICOR and GEDAPS Investigators.</p> <p>Source Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain.</p> <p>Abstract OBJECTIVE:</p>	Ja	

	<p>The aim of this study was to determine whether long-term cardiovascular risk differs in type 2 diabetic patients compared with first acute myocardial infarction patients in a Mediterranean region, considering therapy, diabetes duration, and glycemic control.</p> <p>RESEARCH DESIGN AND METHODS:</p> <p>A prospective population-based cohort study with 10-year follow-up was performed in 4,410 patients aged 30-74 years: 2,260 with type 2 diabetes without coronary heart disease recruited in 53 primary health care centers and 2,150 with first acute myocardial infarction without diabetes recruited in 10 hospitals. We compared coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality rates in myocardial infarction patients and diabetic patients, including subgroups by diabetes treatment, duration, and A1C.</p> <p>RESULTS:</p> <p>The adjusted hazard ratios (HRs) for 10-year coronary heart disease incidence and for cardiovascular mortality were significantly lower in men and women with diabetes than in myocardial infarction patients: HR 0.54 (95% CI 0.45-0.66) and 0.28 (0.21-0.37) and 0.26 (0.19-0.36) and 0.16 (0.10-0.26), respectively. All diabetic patient subgroups had significantly fewer events than myocardial infarction patients: the HR of cardiovascular mortality ranged from 0.15 (0.09-0.26) to 0.36 (0.24-0.54) and that of coronary heart disease incidence ranged from 0.34 (0.26-0.46) to 0.56 (0.43-0.72).</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>Lower long-term cardiovascular risk was found in type 2 diabetic and all subgroups analyzed compared with myocardial infarction patients. These results do not support equivalence in coronary disease risk for diabetic and myocardial infarction patients.</p> <p>PMID: 20530746 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>PMCID: PMC2928351</p> <p>Free PMC Article Related citations</p>  		
7 5.	<p>Diabetes Res Clin Pract. 2010 Jun;88(3):314-21. Epub 2010 Mar 16.</p> <p>Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model.</p> <p>Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, Soedamah-Muthu SS, Fuller J, Chaturvedi N, Roberts MS.</p> <p>Source</p>	Nein	KHK-Risiko-Prädiktion von Typ-1-Diabetikern

	<p>University of Pittsburgh, Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, USA. edcjan@pitt.edu</p> <p>Abstract</p> <p>AIM:</p> <p>To create a coronary heart disease (CHD) risk prediction model specific to type 1 diabetes.</p> <p>METHODS:</p> <p>Development of the model used data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). EDC subjects had type 1 diabetes diagnosed between 1950 and 1980, received their first study exam between 1986 and 1988, and have been followed biennially since. The final cohort for model development consisted of 603 subjects and 46 incident events. Hard CHD was defined as CHD death, fatal/non-fatal MI or Q-waves. Baseline CHD risk factors were tested bivariately and introduced into a Weibull model. The prediction model was externally validated in the EURODIAB Prospective Complications Study.</p> <p>RESULTS:</p> <p>In males, predictors were higher white blood cell count, micro- or macroalbuminuria, lower HDLc and longer diabetes duration. In females, larger waist/hip ratio, higher non-HDLc, higher systolic blood pressure, use of blood pressure medication, and longer diabetes duration were included. Models were robust to internal and external validation procedures.</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>CHD risk prediction models for hard CHD in those with type 1 diabetes should include risk factors not considered by existing models. Using models specifically developed for predicting CHD in type 1 diabetes may allow for more targeted prevention strategies.</p> <p>Copyright 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.</p> <p>PMID: 20236721 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>PMCID: PMC2891292</p> <p>Free PMC Article</p> <p>Related citations</p> 		
1 1 3.	<p>Cerebrovasc Dis. 2009;28(1):65-71. Epub 2009 May 20.</p> <p>Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study.</p> <p>Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, Xu Q, Paik MC, Boden-Albala B, Elkind MS.</p>	Ja	

Source

Department of Medicine, Division of Critical Care and Cardiovascular Medicine, Robert Wood Johnson Medical School, UMDNJ, Camden, NJ 08103, USA. rincon-fred@cooperhealth.edu

Abstract**BACKGROUND:**

To assess the prevalence of risk factors as determinants of intracranial atherosclerosis (IATH)-related stroke in a multi-ethnic community-based cohort.

METHODS:

The Northern Manhattan Stroke Study included a population-based incidence study and a nested case-control study. Incident cases of first ischemic stroke were 1:2 when matched to community controls by age, sex, and race/ethnicity. Vascular risk factors were assessed among controls and compared against the following stroke subtypes: IATH, extracranial atherosclerosis (EATH), and non-atherosclerotic (NATH: cardioembolic, lacunar, and cryptogenic). Conditional logistic-regression was used to determine the association between risk factors and stroke subtypes.

RESULTS:

The crude incidence of IATH was 8/100,000 per year and the relative incidence of IATH was higher than that of EATH in blacks (5.9 vs. 3.2/100,000 per year) and in Hispanics (5.0 vs. 1.7/100,000 per year). The IATH group had a higher prevalence of diabetes mellitus (DM; 67% IATH, 60% EATH, 48% NATH, and 23% controls; $p < 0.05$ IATH vs. control) and of metabolic syndrome (62% IATH, 40% EATH, 40% NATH, and 35% controls; $p < 0.05$ IATH vs. control). In multivariate analysis, DM conferred a higher risk for IATH versus NATH stroke (OR, 10.8; 95% CI, 2.0-57 vs. OR, 2.7; 95% CI, 1.9-3.9; $p < 0.05$) and much lower for EATH (OR, 6.2; 95% CI, 1.2-32). The metabolic syndrome conferred a higher risk for IATH stroke subtype (OR, 4.6; 95% CI, 1.1-18.7) when compared to EATH (OR, 2.3; CI, 0.6-9.1) and NATH (OR, 2.4; CI, 1.7-3.3).

CONCLUSIONS:

DM is a more important determinant for IATH-related stroke than EATH or NATH.

(c) 2009 S. Karger AG, Basel.

PMID:

19468217

[PubMed - indexed for MEDLINE]

PMCID:

PMC2914420

[Free PMC Article](#)

[Related citations](#)

	 		
1	Am J Cardiol. 2008 Oct 1;102(7):831-4. Epub 2008 Jul 2.	Ja	
3	Usefulness of fasting plasma glucose to predict mortality or coronary		
1.	heart disease in persons > or = 60 years of age without diabetes melli-		
	tus or in those with undiagnosed diabetes mellitus (from The Dubbo		
	Study).		
	Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J.		
	Source		
	University of NSW Lipid Research Department, St. Vincent's Hospital, Syd-		
	ney NSW Australia. L.Simons@unsw.edu.au		
	Abstract		
	<p>The role of fasting plasma glucose (FPG) levels below diabetes "thresholds" in predicting mortality or coronary heart disease (CHD) is unclear. This study examines whether FPG predicts mortality or CHD in subjects without diabetes (historical or undiagnosed) or in those with undiagnosed diabetes (or lesser degrees of glucose intolerance). We have analyzed all-causes mortality and CHD incidence from a 16-year follow-up in a cohort of Australian senior citizens, 60 years and older, first examined in 1988-89. Diabetes was defined on historical grounds or by use of medication; undiagnosed diabetics were those without history but with FPG >124 mg/dl. Hazard ratio and 95% confidence intervals of the specified outcomes were obtained from Cox models, with FPG being entered as a continuous variable. Mortality and CHD incidence rates in subjects with previous cardiovascular disease (CVD) and diabetes were substantially higher than in nondiabetics, but CHD rates were disproportionately higher in diabetic women. FPG did not significantly predict any outcome in men in the absence of diabetes. In women, FPG was a significant predictor of death (hazard ratio = 1.30, 95% confidence interval 1.09 to 1.56) and CHD (hazard ratio 1.24, confidence interval 1.02 to 1.51) in the cohort, which included previous CVD but excluded all diabetes. In women with undiagnosed diabetes, FPG predicted death independently of previous CVD presence but did not predict CHD. In conclusion, FPG in the range of 95 to 108 mg/dl in a nondiabetic woman is still of prognostic importance for survival or CHD if she has previous CVD, whereas FPG is of prognostic importance for survival if she has undiagnosed diabetes. No similar findings were made in men.</p>		
	PMID:		
	18805106		
	[PubMed - indexed for MEDLINE]		
	Related citations		
			

<p>1</p> <p>3</p> <p>7.</p>	<p>BMJ. 2008 Jul 1;337:a236. doi: 10.1136/bmj.39582.447998.BE.</p> <p>Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study.</p> <p>Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R.</p> <p>Source</p> <p>Department of Circulation and Medical Imaging, Norwegian University of Science and Technology. ane.c.dale@ntnu.no</p> <p>Abstract</p> <p>OBJECTIVE:</p> <p>To examine trends in fatal coronary heart disease in adults with and without diabetes.</p> <p>DESIGN:</p> <p>Cohort study.</p> <p>SETTING:</p> <p>Two surveys of the Nord-Trøndelag health study (HUNT), a population based study in Norway.</p> <p>PARTICIPANTS:</p> <p>74 914 men and women from the first survey (1984-6) and 64 829 from the second survey (1995-7).</p> <p>MAIN OUTCOME MEASURE:</p> <p>Age specific mortality from coronary heart disease among adults with and without diabetes during two consecutive nine year follow-up periods.</p> <p>RESULTS:</p> <p>A total of 2623 men and 1583 women died from coronary heart disease. Mortality rates were substantially lower during the most recent follow-up period: among men aged 70-79 without diabetes, deaths per 1000 person years declined from 16.38 to 8.79 (reduction 48%, 95% confidence interval 39% to 55%) and among women aged 70-79 from 6.84 to 2.68 (62%, 52% to 70%). Among the same age group with diabetes, deaths per 1000 person years in men declined from 38.97 to 17.89 (54%, 32% to 69%) and in women from 28.15 to 11.83 (59%, 37% to 73%). The reduction was more noticeable in age groups younger than 70 at baseline, and less pronounced among people aged 80 or more. Mortality from coronary heart disease was more than two-fold higher in people with than without diabetes, with a slightly stronger association in women. The difference in mortality by diabetes status remained almost unchanged from the first to the second survey.</p> <p>CONCLUSION:</p> <p>The strong general reduction in mortality rates from coronary heart disease from the first to the second follow-up period also benefited people with diabetes, but the more than twofold higher mortality from coronary heart disease associated with diabetes persisted over time.</p> <p>PMID:</p>	<p>Ja</p>	
-----------------------------	---	-----------	--

	<p>18595902</p> <p>[PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>PMCID:</p> <p>PMC2453302</p> <p>Free PMC Article</p> <p>Related citations</p>  		
<p>1</p> <p>3</p> <p>9.</p>	<p>Eur Heart J. 2008 Aug;29(15):1889-95. Epub 2008 Jun 16.</p> <p>The diabetes-cardiovascular risk paradox: results from a Finnish population-based prospective study.</p> <p>Barengo NC, Kato S, Moltchanov V, Tajima N, Tuomilehto J.</p> <p>Source</p> <p>Department of Public Health, University of Helsinki, Helsinki, Finland. noel.barengo@uku.fi</p> <p>Abstract</p> <p>AIMS:</p> <p>To assess changes in coronary heart disease (CHD) event rates and CHD mortality rates among diabetic and non-diabetic individuals between two large study cohorts with baseline assessments 10 years apart and followed up for 10 years.</p> <p>METHODS AND RESULTS:</p> <p>Four population surveys were carried out in 1972, 1977, 1982, and 1987 in a randomly selected independent population in Finland. For the analyses, we combined the 1972 and 1977 cohorts (cohort 1) and similarly also the 1982 and 1987 cohorts (cohort 2). A total of 16 779 men and 18 235 women were followed up for 10 years. Whereas the risk of first cardiovascular disease event in women did not change between the two cohorts, the risk in diabetic men aged 25-49 years and men of all age groups with incidence diabetes during the follow-up decreased compared with the earlier cohort. The relative risk of CHD mortality in men with baseline diabetes or incident diabetes compared with non-diabetic individuals increased (from 1.67 to 1.75 and 1.00 to 1.92, respectively). CHD event rates and CHD mortality rates decreased among non-diabetic individuals between the two study cohorts.</p> <p>CONCLUSION:</p> <p>Special attention should be given to prevent the onset of diabetes in the population and to intensify the management of patients with diabetes.</p> <p>PMID:</p> <p>18559404</p> <p>[PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>Free full text</p> <p>Related citations</p>		

1	<p><u>Diabetes Care</u>. 2008 Mar;31(3):493-7. Epub 2007 Nov 19.</p>	NEIN		
5	<p><u>Relationship of glycemic control, exogenous insulin, and C-peptide lev-</u></p>			
5.	<p><u>els to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in people</u></p>			
	<p><u>with older-onset diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Dia-</u></p>			
	<p><u>betic Retinopathy (WESDR).</u></p>			
	<p>Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R.</p>			
	<p>Source</p>			
	<p>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin</p>			
	<p>School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin 53726, USA.</p>			
	<p>Abstract</p>			
	<p>OBJECTIVE:</p>			
	<p>The purpose of this study was to examine the relationship of glycemic control</p>			
	<p>and exogenous and endogenous insulin levels with all-cause and cause-spe-</p>			
	<p>cific mortality (ischemic heart disease and stroke) in an older-onset diabetic</p>			
	<p>population.</p>			
	<p>RESEARCH DESIGN AND METHODS:</p>			
	<p>The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) is an</p>			
	<p>ongoing, prospective, population-based cohort study of individuals with diabe-</p>			
	<p>tes first examined in 1980-1982. A stratified sample of all individuals with diabe-</p>			
	<p>tes diagnosed at 30 years of age or older was labeled "older-onset" (n =</p>			
	<p>1,370). Those participating in the 1984-1986 examination phase (n = 1,007)</p>			
	<p>were included in the analysis. Endogenous insulin was determined by meas-</p>			
	<p>urements of plasma C-peptide (in nanomoles per liter), and exogenous insu-</p>			
	<p>lin was calculated in units per kilogram per day. Glycemic control was deter-</p>			
	<p>mined by levels of glycosylated hemoglobin (HbA(1)).</p>			
	<p>RESULTS:</p>			
	<p>After 16 years of follow-up, 824 individuals died (all-cause mortality); 358</p>			
	<p>deaths involved ischemic heart disease and 137 involved stroke. C-peptide</p>			
	<p>and HbA(1) were significantly associated with all-cause and ischemic heart</p>			
	<p>disease mortality in our study. The hazard ratio (95% CI) values for all-cause</p>			
	<p>mortality were 1.12 (1.07-1.17) per 1% increase in HbA(1), 1.20 (0.85-1.69)</p>			
	<p>per 1 unit x kg(-1) x day(-1) increase in exogenous insulin, and 1.15 (1.04-</p>			
	<p>1.29) per 1 nmol/l increase in C-peptide and for ischemic heart disease mor-</p>			
	<p>tality were 1.14 (1.06-1.22), 1.50 (0.92-2.46), and 1.19 (1.02-1.39) for HbA(1),</p>			
	<p>exogenous insulin, and C-peptide, respectively, after adjusting for relevant</p>			
	<p>confounders. C-peptide was associated with stroke mortality only among men</p>			
	<p>(1.65 [1.07-2.53]).</p>			
	<p>CONCLUSIONS:</p>			
	<p>Our results show that individuals with higher endogenous insulin levels are at</p>			
	<p>higher risk of all-cause, ischemic heart disease, and stroke mortality.</p>			

	<p>PMID: 18025409</p> <p>[PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>PMCID: PMC2773445</p> <p>Free PMC Article</p> <p>Related citations</p>  		
<p>1</p> <p>5</p> <p>8.</p>	<p>Scand J Prim Health Care. 2007 Dec;25(4):237-43.</p> <p>Predictors of acute myocardial infarction mortality in hypertensive patients treated in primary care: a population-based follow-up study in the Skaraborg Project.</p> <p>Bøg-Hansen E, Larsson CA, Gullberg B, Melander A, Boström K, Råstam L, Lindblad U.</p> <p>Source University of Lund, Department of Clinical Sciences, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden. erik.bog-hansen@vgregion.se</p> <p>Abstract</p> <p>OBJECTIVE: To explore risk factors for acute myocardial infarction (AMI) mortality in hypertensive patients treated in primary care.</p> <p>DESIGN: Community-based cohort study.</p> <p>SETTING: Hypertension outpatient clinic in primary health care.</p> <p>SUBJECTS: Patients who consecutively underwent an annual follow-up during 1992-1993 (n =894; 377 men and 517 women).</p> <p>METHODS: All events of fatal AMI were ascertained by record linkage to the National Mortality Register to December 31, 2002. Gender-specific predictors for AMI mortality were analysed by Cox regression.</p> <p>MAIN OUTCOME MEASURE: AMI mortality.</p> <p>RESULTS: During a mean follow-up of 8.7 years 32 cases (8.5%) of fatal AMI were observed in men and 31 cases (6.0%) were observed in women. Most important predictors for AMI mortality in men were microalbuminuria (HR 3.8, CI 1.8-8.0) and left ventricular hypertrophy (HR 4.0, CI 1.7-9.4), whilst in women type 2 diabetes (HR 4.8, CI 2.4-9.8) was an important predictor. In hypertensive patients without diabetes male gender was associated with high AMI</p>	<p>Ja</p>	

	<p>mortality (HR 2.7, CI 1.4-5.3), but in patients with both hypertension and type 2 diabetes the higher risk in men disappeared (HR 0.8, CI 0.4-1.7).</p> <p>CONCLUSION:</p> <p>Cardiovascular disease risk factors remain strong predictors of AMI mortality in hypertensive patients but with a different pattern in the two genders. Markers of organ damage are more important predictors in men, whereas markers of impaired glucose metabolism are more important predictors in women.</p> <p>PMID: 17965983</p> <p>[PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>PMCID: PMC3379766</p> <p>Free PMC Article</p> <p>Related citations</p> 		
1 6 4.	<p>Diabet Med. 2007 Oct;24(10):1164-7. Epub 2007 Aug 2.</p> <p>Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort.</p> <p>Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD.</p> <p>Source</p> <p>Poole Diabetes Centre, Poole Hospital NHS Trust, Poole, UK.</p> <p>Abstract</p> <p>AIMS:</p> <p>To study patterns and predictors of early mortality in individuals with a new diagnosis of Type 2 diabetes, compared with a local age- and sex-matched comparison cohort.</p> <p>METHODS:</p> <p>A total of 736 individuals diagnosed with Type 2 diabetes between 1 May 1996 and 30 June 1998 and non-diabetic age- and sex-matched control subjects were studied. Follow-up was 5.25 years. Age- and gender-specific all-cause mortality odds ratios were calculated for the diabetic cohort compared with the non-diabetic comparator group. Mortality odds ratios were ascertained using conditional logistic regression.</p> <p>RESULTS:</p> <p>There were 147 deaths in the diabetic cohort [cardiovascular (42.2%), cancer (21.1%)]. Compared with the non-diabetic cohort, mortality odds more than doubled [odds ratio (OR) 2.47; 95% confidence interval (CI) 1.74, 3.49]. These increased odds were present in all age bands (including those aged > 75 years at diagnosis) for both cardiovascular and non-cardiovascular causes. In women, a new diagnosis of Type 2 diabetes was associated with a</p>	Ja	

	<p>sevenfold increase in mortality odds in those aged 60-74 years (OR 7.00; 95% CI 2.09, 23.47).</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>Type 2 diabetes is associated with a 2.5-fold increase in the odds of mortality in both men and women over the first 5 years from diagnosis. Our data strongly support the contention that the mortality risk associated with Type 2 diabetes essentially exists from, or may even predate, the time of diagnosis.</p> <p>PMID: 17672858</p> <p>[PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>Related citations</p> 		
<p>1</p> <p>6</p> <p>8.</p>	<p><u>Stroke</u>. 2007 Jun;38(6):1739-43. Epub 2007 May 3.</p> <p><u>Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study.</u></p> <p><u>Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR.</u></p> <p>Source</p> <p>Division of Neurology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, T6G 2B7. thomasj@ualberta.ca</p> <p>Abstract</p> <p>BACKGROUND AND PURPOSE:</p> <p>Cardiovascular risk factors are suboptimally treated in diabetes, possibly because of the impression that there is a long delay between diagnosis and the development of macrovascular complications such as stroke. We determined the incidence of stroke in people newly treated for type 2 diabetes.</p> <p>METHODS:</p> <p>We conducted an inception cohort study with the use of linked administrative databases from Saskatchewan Health. Subjects entered the type 2 diabetes cohort on receipt of their first prescription for an oral antidiabetic drug. We defined incident stroke as any hospital admission with International Classification of Diseases, Ninth Revision, codes 430 to 438 inclusive. Age-standardized incidence rates were compared between the diabetes cohort and the general population.</p> <p>RESULTS:</p> <p>There were 12 272 subjects in the diabetes cohort, the mean+/-SD age was 64+/-13.6 years, and 55% were male. During a mean 5-year follow-up, 9.1% of the diabetes cohort had a stroke. The age-standardized incidence rate for stroke was 642 per 100 000 person-years in subjects with diabetes, compared with 313 per 100 000 person-years in the general population (rate ra-</p>	<p>Ja</p>	

	<p>tio=2.1, 95% CI=1.8 to 2.3). The relative short-term risk for stroke in the diabetes cohort compared with the general population ranged from 1.8 (95% CI=1.6 to 1.9) in persons >75 years to 5.6 (95% CI=2.5 to 9.3) in the 30- to 44-year category.</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>The risk of stroke is high within 5 years of treatment for type 2 diabetes and more than double the rate for the general population. This further supports the need for aggressive early cardiovascular risk factor management in type 2 diabetes.</p> <p>PMID: 17478738</p> <p>[PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p>Free full text</p> <p>Related citations</p> 		
<p>1</p> <p>7</p> <p>2.</p>	<p><u>Diabetes Care.</u> 2007 May;30(5):1241-7. Epub 2007 Feb 8.</p> <p><u>Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location.</u></p> <p><u>Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo F, Spila-Alegiani S, Turco S, Velussi M, Ferrannini E; Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità.</u></p> <p>Source</p> <p>Division of Metabolic Diseases, University of Padua, Padua, Italy.</p> <p>Abstract</p> <p>OBJECTIVE:</p> <p>Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of morbidity/mortality in diabetes. We set forth to determine incidence and identify predictors (including microvascular complications and treatment) of first coronary heart disease (CHD) event in CVD-free type 2 diabetic patients.</p> <p>RESEARCH DESIGN AND METHODS:</p> <p>A cohort of 6,032 women and 5,612 men, sampled from a nationwide network of hospital-based diabetes clinics, was followed up for 4 years. Baseline assessment included retinopathy, nephropathy, and foot ulcers. First CHD events (myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and electrocardiogram-proven angina) were analyzed for 29,069 person-years.</p> <p>RESULTS:</p> <p>The age-standardized incidence rate (per 1,000 person-years) of first CHD event (n = 881) was 28.8 (95% CI 5.4-32.2) in men and 23.3 (20.2-26.4) in</p>	<p>Ja</p>	

women. Major CHD (myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, and percutaneous transluminal coronary angioplasty) was less frequent in women (5.8 [4.3-7.2]) than in men (13.1 [10.9-15.4]; a sex ratio of 0.5 [0.4-0.6]). Incidence rates of all outcomes were higher in patients with microvascular complications (for major CHD, age-adjusted rate ratios were 1.6 [1.2-2.21] in men and 1.5 [1.0-2.2] in women). By multivariate Cox analysis, age and diabetes duration were risk predictors common in both sexes. In men, glycemic control and treated hypertension were additional independent risk factors, but residing in the south was associated with a significant 29% risk reduction. In women, higher triglycerides/lower HDL cholesterol and microvascular complications were independent risk factors.

CONCLUSIONS:

In CVD-free patients with type 2 diabetes, risk of first CHD event depends on sex, geographic location, and presence of microvascular disease. Hyperglycemia and hypertension, particularly in men, and diabetic dyslipidemia, especially in women, are risk factors amenable to more aggressive treatment.

PMID:

17290034

[PubMed - indexed for MEDLINE]

Related citations



3.4 Weitere Risikofaktoren

Neben den traditionellen Risikofaktoren, wie sie beispielsweise im Framingham Risk Score (FRS) berücksichtigt werden, werden auch weitere diskutiert. Im optimalen Fall gäbe es randomisiert kontrollierte Studien, die nachweisen, dass die Berücksichtigung des Risikofaktors kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Solche Studien liegen jedoch weder für die im Weiteren genannten Risikofaktoren noch für jede andere Art der Risikokalkulation vor. Praktisch stützen sich Empfehlungen zur Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren auf folgende Kriterien:

- Unabhängiger Prädiktor
In prospektiven Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass der jeweilige Risikofaktor signifikant mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Dies sollte auch dann noch gelten, wenn für traditionelle Risikofaktoren, so wie sie bereits in der Risikokalkulation berücksichtigt werden, kontrolliert wird. Dies ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung, um die zusätzliche Berücksichtigung des jeweiligen Risikofaktors bei der Risikokalkulation zu empfehlen.
- Relevante Verbesserung der Vorhersage
In prospektiven Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Berücksichtigung des Risikofaktors die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse verbessert. Die Verbesserung der Vorhersagegüte kann unterschiedlich gemessen werden:
 - Die ‚area under the receiver characteristic curve‘ (AUC) machen eine generelle Aussage, wie gut ein Risikoalgorithmus unterscheidet zwischen Menschen, bei denen das Risiko eintritt und Menschen, bei denen es nicht eintritt. Es ist schwierig, die entsprechende klinische Relevanz zu beurteilen. In der Vergangenheit ist mehrfach kritisiert worden, dass ein neuer Risikofaktor sehr hohe Korrelation bzw. Assoziationen mit dem Endpunkt aufweisen muss, um zu einer nennenswerten Veränderung der AUC zu führen bzw. klinische relevante Verbesserungen nicht notwendigerweise mit einer deutlichen Verbesserung der AUC einhergehen.
 - Ein anderer Ansatz, der sensitiver auf klinisch relevante Veränderungen reagiert, ist die so genannte Beurteilung der Reklassifikation. In Reklassifikationstabellen werden vorhergesagten Ereignisraten (so genannte Klassifikationsergebnisse) des ‚Vergleichsmodells‘ und des ‚erweiterten‘ Modells in einer Kreuztabelle einander gegenüber gestellt und für jede Zelle die beobachtete Ereignisrate berechnet. Die Reklassifikation wird als erfolgreich beurteilt, wenn die beobachtete Ereignisrate in einer Zelle besser mit der vorhergesagten Ereignisrate des erweiterten Modells korrespondiert. Pencina et al. haben die Netto-Reklassifikations-Verbesserung (NRI) als Maß vorgeschlagen, um den Nutzen eines zusätzlichen Prädiktors zu beurteilen.⁽¹⁾ Zur Berechnung des NRI werden Menschen mit und ohne Ereignisse zunächst getrennt betrachtet. Für Menschen mit Ereignis wird die Differenz berechnet zwischen dem Anteil, der durch das neue Modell einer höheren Risikoklasse zugeordnet

wird und dem Anteil, der durch das neue Modell einer niedrigeren Risikoklasse zugeordnet wird. Analog wird die Differenz für Menschen ohne Ereignis gebildet zwischen dem Anteil, der durch das neue Modell einer niedrigeren Risikoklasse zugeordnet wird und dem Anteil, der durch das neue Modell einer höheren Risikoklasse zugeordnet wird. Die Ergebnisse werden addiert. Bei der Interpretation muss man bedenken, dass die Werte theoretisch zwischen -200% (Alle Menschen mit Ereignis werden durch das erweiterte Modell in eine niedrigere Risikogruppe eingeordnet und alle Menschen ohne Ereignis werden in eine höhere Risikogruppe eingeordnet) und +200% (Alle Menschen mit Ereignis werden durch das erweiterte Modell in eine höhere Risikogruppe eingeordnet und alle Menschen ohne Ereignis werden in eine niedrigere Risikogruppe eingeordnet) betragen kann. Der Wert sagt nicht aus, wie hoch den Anteil aller Menschen ist, die durch das erweiterte Modell zusätzlich korrekt klassifiziert werden.

- Die Kalibration gibt für die jeweiligen Modelle an, wie hoch die Übereinstimmung zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem Risiko ist.
- Empirisch belegter (selten) oder theoretisch stichhaltig angenommener Schaden durch Erhebung des RF (z.B. Strahlenbelastung)
- Kosten/ Verfügbarkeit in Hausarztpraxis/ Praktikabilität/Reliabilität.

3.4.1 Fragestellungen und systematische Literaturrecherche

In einem 1. Schritt wurde zunächst auf der Ebene aggregierter Evidenz nach systematischen Literaturübersichten zu folgenden Fragestellung gesucht:

F1: Wie stark sind die betreffenden Risikofaktoren mit koronaren bzw. kardiovaskulären Ereignissen assoziiert, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird.

F2: Führt die Berücksichtigung der betreffenden Risikofaktoren zusätzlich zu den Risikofaktoren des FRS zu einer (relevanten) Verbesserung der Risikoprädiktion?

Tabelle 5 und Tabelle 6 nennen die Ein- und Ausschlusskriterien bzw. machen Angaben zur Suchstrategie (PubMed).

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach aggregierter Evidenz.

Einschlusskriterien (E)	
E1	Patienten: Patienten ohne vorbekannte KHK bzw. Insult
E2	Risikofaktoren: Knöchel Arm Index Hoch-sensitives CRP Intima-Media-Dicke der A. Carotis Koronarer Kalzium Score Nüchtern BZ bei Patienten ohne Diabetes Mellitus Parodontopathie Leukozyten Ruhe und Belastungs-EKG BMI/ Hüftumfang/ Taille-Hüft-Verhältnis Mikroalbuminurie

Lipoprotein(a)
 Sozioökonomischer Status
 Homocystein¹

E3 (Adjustierte) Stärke des Zusammenhangs und Vorhersagegüte für kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, kardialer Tod, MI, Schlaganfall)

E4 Systematisches Review bzw. Meta-Analyse

Ausschlusskriterien (A)

A1 Publikationen ohne Volltext in englischer oder deutscher Sprache

A2 Publikationen, die nicht in Form von Metaanalysen oder systematischen Reviews vorliegen

A3 Publikationen, die älter als 5 Jahre sind.

Tabelle 6: Pubmed-Suchstrategie für Suche nach aggregierter Evidenz

Disease/ Population	Risk factor	Evaluation / Outcomes
Cardiovascular diseases [MESH]	ECG[tiab] OR electrocardiography[tiab] OR "Electrocardiography"[Majr:NoExp] OR microalbuminuria[tiab]OR albuminuria[tiab] OR albumin[tiab] OR "creatinine ratio"[tiab] OR ACR[tiab] OR "urinary albumin concentration"[tiab] OR CRP[tiab] OR C-reactive[tiab] OR "C-Reactive Protein"[Mesh] OR calcium[tiab] OR tomography[tiab] OR "calcification score"[tiab] OR CAC[tiab] OR intima-media[tiab] OR cIMT [tiab] OR "Carotid Intima-Media Thickness"[Majr] OR ankle-brachial[tiab] OR "Ankle Brachial Index"[Mesh] OR leukocyte*[tiab] OR "Leukocyte Count"[Mesh] OR "glucose"[tiab] OR "blood glucose"[Mesh] OR periodon*[tiab] OR tooth[tiab] OR teeth [tiab] OR BMI[tiab] OR "body mass index"[tiab] OR "Body Mass Index"[Mesh] OR "waist-hip"[tiab] OR "Waist-Hip Ratio"[Mesh] OR obesity[tiab] OR "lipoprotein a"[tiab] OR "lp(a)"[tiab] OR "apo(a)"[tiab] OR "apolipoprotein (a)"[tiab] OR "social status"[tiab] OR socioeconomic[tiab] OR "social class"[tiab]	risk[tiab] OR "Risk Assessment"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR „risk score“[tiab]
	A N D	A N D
Filter: published in the last 5 years; Systematic Reviews; English; German Recherchedatum: 30. November 2012		

¹ Die Recherche hinsichtlich des RF Homocystein wurde nachträglich im September 2013 durchgeführt.

In Abhängigkeit der Ergebnisse wurde eine erweiterte Recherche auf Ebene von Primärstudien durchgeführt. Hier wurden nur noch Studien berücksichtigt, die Angaben zur inkrementellen Verbesserung der Risikoprädiktion machten (Fragestellung 2). Der Suchzeitraum wurde in Abhängigkeit der vorliegenden systematischen Literaturanalysen im Sinne eines Updates bestimmt. D.h. für jeden Risikofaktor wurde die aktuellste systematische Literaturübersicht zu Fragestellung 2 identifiziert. Das Ende des jeweiligen Suchzeitraums wurde als Beginn für die aktuelle Suche festgelegt.

Es wurde keine erweiterte Recherche durchgeführt, falls a) beide Fragestellungen in mindestens einer der berücksichtigten Literaturanalysen/ Meta-Analysen mit einer hinreichenden Aktualität (Stand der Recherche nicht größer 12 Monaten) und methodischer Güte beantwortet worden war oder b) die Ergebnisse zu Fragestellung 1 darauf hinwiesen, dass der RF kein unabhängiger Prädiktor ist.

Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9 nennen die Ein- und Ausschlusskriterien bzw. machen Angaben zur Suchstrategie (PubMed).

Tabelle 7: Ein-und Ausschlusskriterien für erweiterte Suche.

Einschlusskriterien (E)	
E1	Patienten: Patienten ohne vorbekannte KHK bzw. Insult
E2	Risikofaktoren: Knöchel Arm Index (ab Januar 2008) Hoch-sensitives CRP (ab Januar 2008) Koronarer Kalzium Score (ab Januar 2011) Parodontopathie (ab Januar 2008) Leukozyten (ab Januar 2008) Ruhe und Belastungs-EKG (ab Januar 2011) BMI/ Hüftumfang/Taille-Hüft-Verhältnis (ab Januar 2008) Mikroalbuminurie (ab Januar 2008) Lipoprotein(a) (ab Januar 2008) Sozioökonomischer Status (ab Januar 2008)
E3	Vorhersagegüte für kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, kardialer Tod, MI, Schlaganfall)
E4	Prospektive Kohortenstudie
Ausschlusskriterien (A)	
A1	Publikationen ohne Volltext in englischer oder deutscher Sprache

Tabelle 8: Suchstrategie in Pubmed (erweiterte Suche) zu den RF Knöchel Arm Index, Hoch-sensitives CRP, Parodontopathie, Leukozyten, BMI/ Taille-Hüft-Verhältnis, (Mikro-)Albuminurie, Lipoprotein(a), Sozioökonomischer Status.

prospective*[tiab] OR cohort[tiab] OR "Cohort Studies"[Mesh]
AND

incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]
AND
"Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cerebrovascular Disorders"[MeSH] OR "Myocardial Ischemia"[MeSH] OR "cardiovascular"[tiab] OR "coronary heart disease"[tiab] OR stroke[tiab] OR "myocardial infarction"[tiab] OR CAD[tiab] OR CHD[tiab] OR "coronary events"[tiab] OR death[tiab]
AND
AUC[tiab] „area under the curve“[tiab] OR calibration[tiab] OR reclassification[tiab] OR reclassified[tiab] OR c-statistic[tiab] OR recalibrated[tiab] OR recalibration[tiab] OR NRI[tiab] OR ROC[tiab] OR calibration[tiab] OR reclassi*[tiab]
AND
microalbuminuria[tiab] OR albuminuria[tiab] OR albumin[tiab] OR "creatinine ratio"[tiab] OR ACR[tiab] OR "urinary albumin concentration"[tiab] OR UAC[tiab] OR dipstick[tiab] OR "lipoprotein (a)" [tiab] OR "lp(a)" [tiab] OR "apo(a)"[tiab] OR "apolipoprotein (a)"[tiab] OR "Leukocyte Count"[Mesh] OR leukocyte*[tiab] OR periodon*[tiab] OR tooth[tiab] OR teeth[tiab] OR gingivitis[tiab] OR ankle-brachial[tiab] OR "Ankle Brachial Index"[Mesh] OR CRP[tiab] OR C-reactive[tiab] OR "C-Reactive Protein"[Mesh] OR "social status"[tiab] OR socioeconomic[tiab] OR "social class"[tiab] OR income[tiab] OR education*[tiab]
Filter: English; German, ab Januar 2008 Recherchedatum: 30. Januar 2013

Tabelle 9: Suchstrategie in Pubmed (erweiterte Suche) zu den RF Koronarer Kalzium Score bzw. Ruhe und Belastungs-EKG.

prospective*[tiab] OR cohort[tiab] OR "Cohort Studies"[Mesh]
AND
incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]
AND
"Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cerebrovascular Disorders"[MeSH] OR "Myocardial Ischemia"[MeSH] OR "cardiovascular"[tiab] OR "coronary heart disease"[tiab] OR stroke[tiab] OR "myocardial infarction"[tiab] OR CAD[tiab] OR CHD[tiab] OR "coronary events"[tiab] OR death[tiab]
AND
AUC[tiab] „area under the curve“[tiab] OR calibration[tiab] OR reclassification[tiab] OR reclassified[tiab] OR c-statistic[tiab] OR recalibrated[tiab] OR recalibration[tiab] OR NRI[tiab] OR ROC[tiab] OR calibration[tiab] OR reclassi*[tiab]
AND
ECG[tiab] OR electrocardiography[tiab] OR "Electrocardiography"[Majr:NoExp] OR OR tomography[tiab] OR "calcification score"[tiab] OR CAC[tiab]
Filter: English; German, ab Januar 2011 Recherchedatum: 30. Januar 2013

Im September 2013 wurde eine zusätzliche Recherche für den Risikofaktor Homocystein durchgeführt. Die Suche erfolgte analog zu der Suchstrategie in Bezug auf die anderen Risikofaktoren, wobei für den Risikofaktor Homocystein die Suchbegriffe "Homocysteine"[Mesh], homocysteine[tiab] und hyperhomocysteinemia[tiab] verwandt worden.

3.4.2 Ergebnisse

3.4.2.1 Suche

Insgesamt wurden im Rahmen der Suche nach aggregierter Evidenz zu den Fragestellungen 1 bzw. 2 40 einschlägige systematische Übersichtsarbeiten/ Meta-Analysen identifiziert (siehe Abbildung 1 bzw. Abbildung 2). Die Beurteilung der methodischen Qualität erfolgte mit dem Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ) (siehe Tabelle 12 auf Seite 201f). (2, 3) Details zu diesen Studien finden sich in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..**

Im Rahmen der erweiterten Recherche wurden zur Fragestellung 2 zudem 17 Primärstudien berücksichtigt (siehe Abbildung 3 bzw. Abbildung 4). Details zu diesen Studien finden sich in Tabelle 11 auf Seite 192ff.

Abbildung 1: Flowchart zur Suche nach aggregierter Evidenz (systematische Literaturübersichten und Meta-Analysen) für alle RF mit Ausnahme von Homocystein

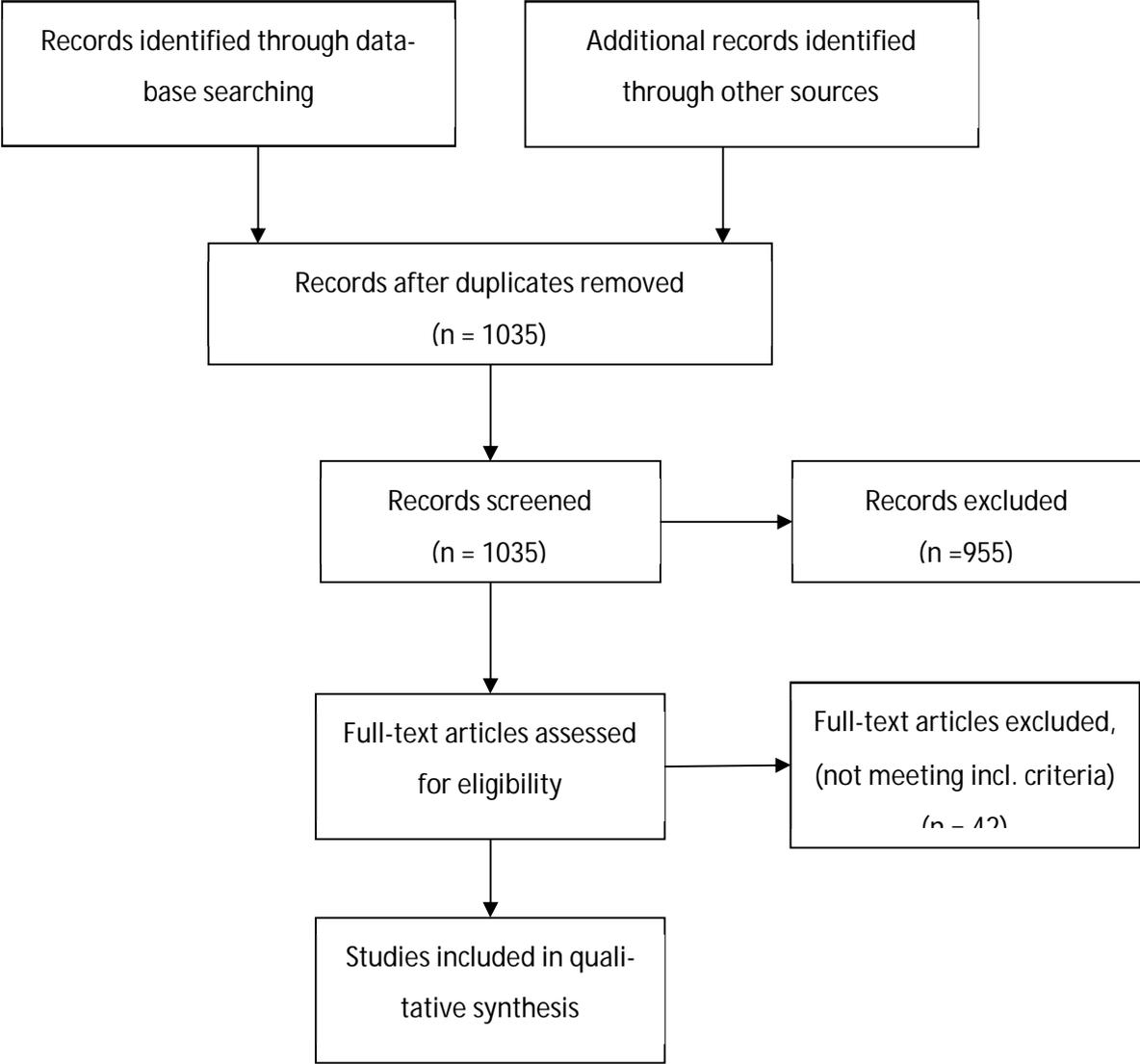


Abbildung 2: Flowchart zur Suche nach aggregierter Evidenz (systematische Literaturübersichten und Meta-Analysen) für den RF Homocystein

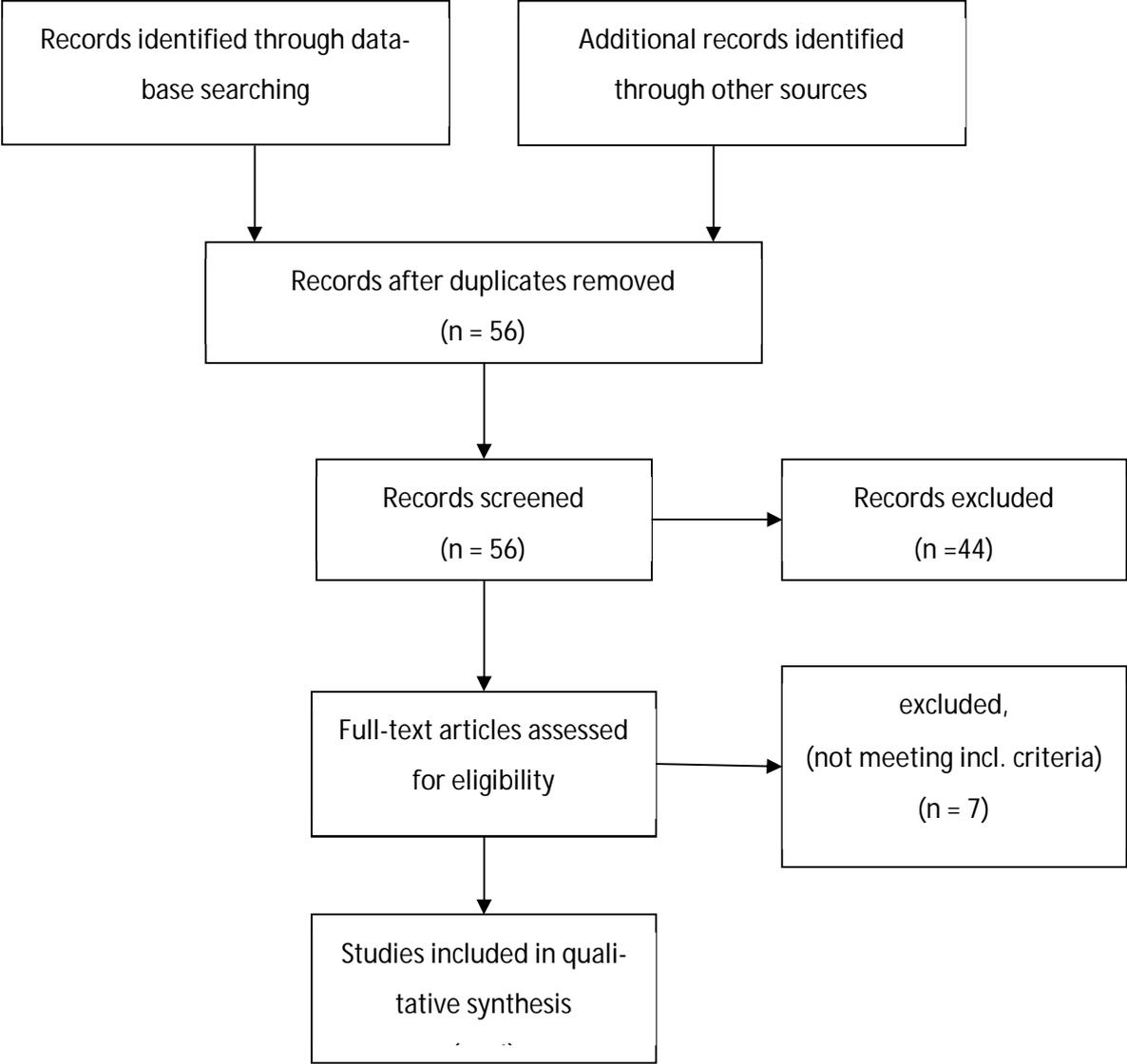


Abbildung 3: Flowchart zur erweiterten Suche (Primärstudien) für alle berücksichtigten RF mit Ausnahme von Homocystein

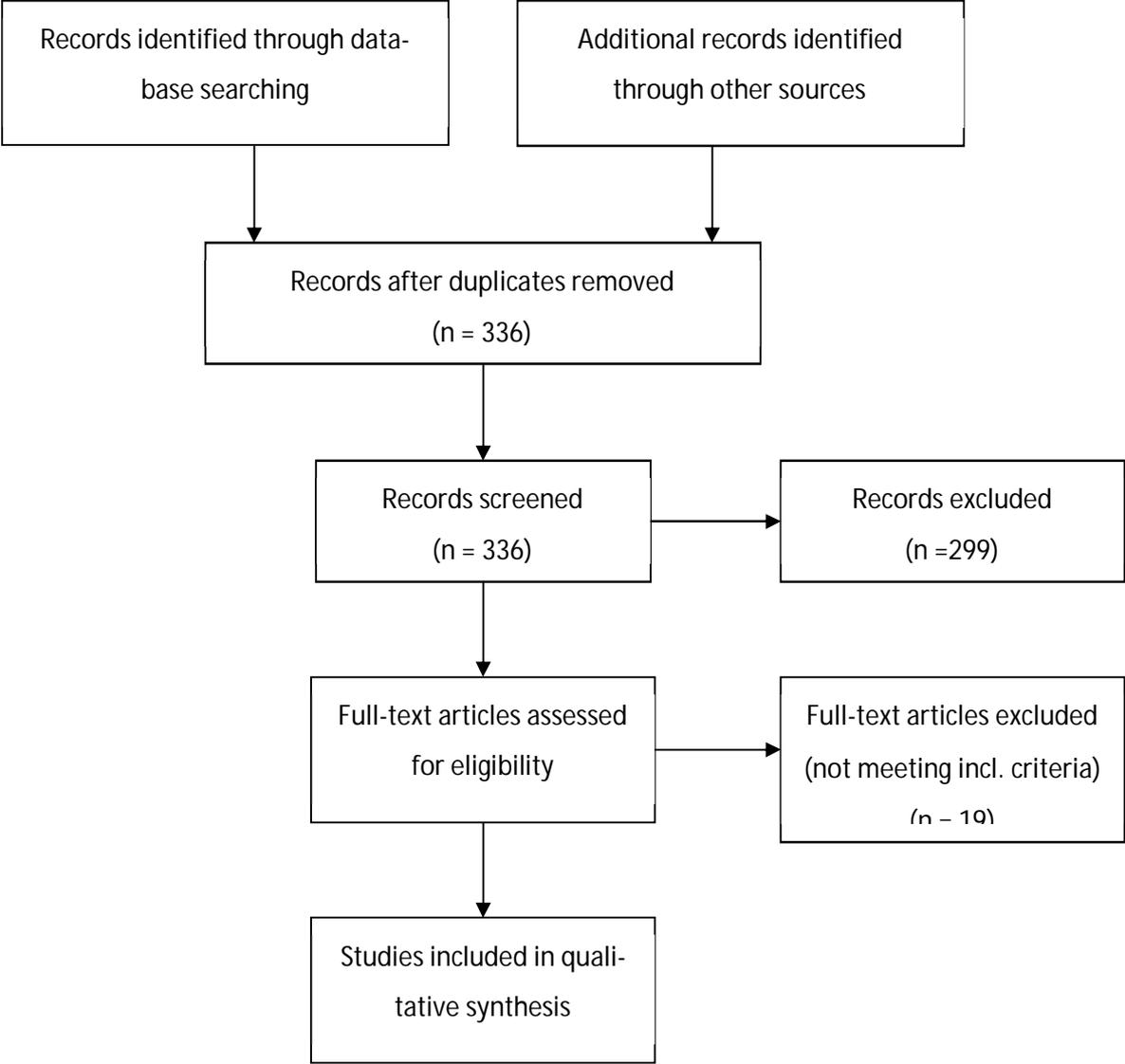
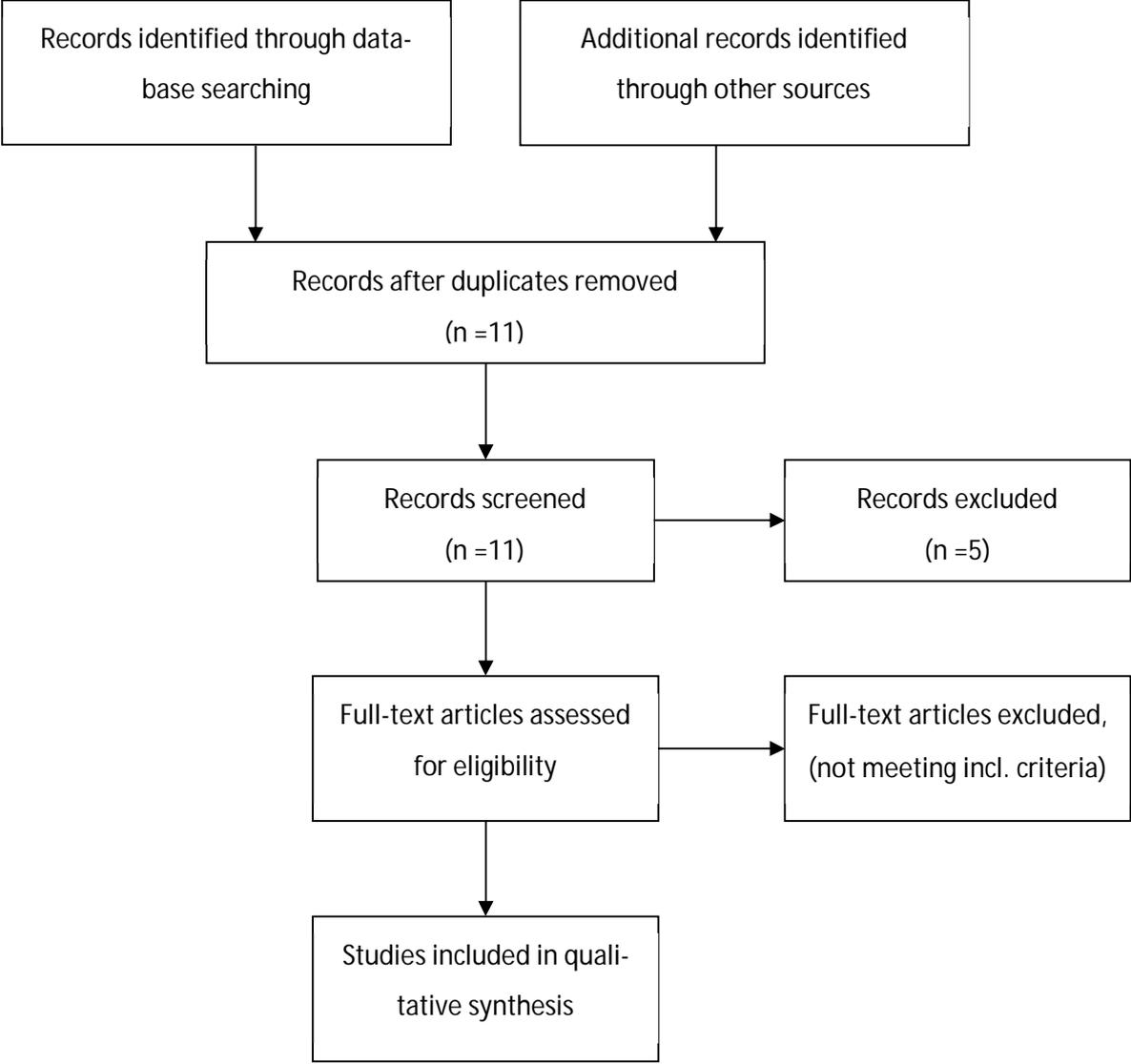


Abbildung 4: Flowchart zur erweiterten Suche (Primärstudien) für den RF Homocystein



3.4.2.2 Zusammenfassende Ergebnisse

3.4.2.2.1 Knöchel Arm Index

Zur Bestimmung des *Knöchel Arm Index* (Ankle Brachial Index – ABI) wird beim liegenden Patienten mittels Doppler-Messung der systolische Verschlussdruck am Knöchel (Arteria tibi-
alis anterior und A. dorsalis pedis) und am Oberarm gemessen und der Quotient gebildet. Werte $< 1,1$ und $> 1,4$ sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.(4, 5) Bei Werten $< 1,1$ zeigt sich zudem eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung: je kleiner der Quotient, desto höher das Risiko.

Zu diesem RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von 3 systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden zudem Publikationen zu 4 Primärstudien identifiziert.

In einer Meta-Analyse auf Ebene individueller Patientendaten (16 Studien, ca. 48000 Individuen) erwies sich ein ABI $< 0,9$ für die Endpunkte Tod, kardialer Tod und koronare Ereignisse als unabhängiger Prädiktor, wenn für traditionelle RF kontrolliert wurde.(5) Die Betrachtung der Reklassifikation über alle Studien hinweg für einen kombinierten Endpunkt aus Koronartod, Myokardinfarkt und Angina zeigte bei 19% der Männer und 36% der Frauen eine handlungsrelevante Änderung der Risikoeinstufung, wobei Frauen bei einer zusätzliche Berücksichtigung des ABI eher in eine höhere und Männer in eine niedrigere Risikokategorie eingeordnet wurden. In der Reklassifikationstabelle passten die beobachteten Ereignisraten häufiger zu den vorhergesagten Ereignisraten des erweiterten Modells. Eine deutliche Differenz zeigte sich bei 1083 Frauen der Niedrig-Risiko-Gruppe bzw. 558 Frauen der Mittel-Risiko-Gruppe laut FRS (insgesamt 7% der in die Analyse eingeschlossen Frauen), bei denen der ABI $<0,9$ war. Hier lag das beobachtete Risiko bei 21% bzw. 25% statt 11% und 13% in den jeweiligen Gesamtgruppen. Eine ebenfalls deutliche Differenz zeigte sich bei 263 Männern der Mittel-Risiko-Gruppe bzw. 175 Männer der Hoch-Risiko-Gruppe laut FRS (insgesamt 2% der in die Analyse eingeschlossen Männer), bei denen der ABI $>1,4$ war. Hier lag das beobachtete Risiko bei 8% bzw. 14% statt 13% und 23% in den jeweiligen Gesamtgruppen. Ein NRI wurde nicht berechnet.

Eine systematische Literaturübersicht zitiert zudem eine Meta-Analyse von 2007, wonach ABI ein unabhängiger Prädiktor für Schlaganfallereignisse ist, wenn für Alter und Geschlecht adjustiert wird.(6) Berichtet wird zudem das Ergebnis einer deutschen Kohortenstudie, wonach ein ABI $<0,9$ ist ein starker Prädiktor für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko in der Primärversorgung ist.

Helpand et al. konnten für ihre systematische Literaturübersicht (Zeitpunkt der Recherche: September 2008) keine Studien identifizieren, in denen Patienten mit peripherer arterieller

Verschlusskrankheit (pAVK) ausgeschlossen worden waren und in denen für konventionelle RF adjustiert wurde.(7)

In Auswertungen der Rotterdam Studie bzw. der ARIC Studie zeigte sich, dass eine zusätzliche Berücksichtigung des ABI bzw. einer pAVK (definiert als $ABI < 0.9$) bei einer Betrachtung über alle Risikogruppen nicht zu einer Verbesserung der Diskriminierung bzw. der Reklassifizierung hinsichtlich des koronaren bzw. kardiovaskulären Risikos führt.(8, 9) Ein ähnliches Ergebnis zeigt die Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Studie, wenn die Ergebnisse für einen möglichen Bias korrigiert werden.(10) In Analysen der Rotterdam, der MESA und Health ABC Studie lag der NRI für Patienten der mittleren Risikogruppe bei 3.6% (MESA), bei 7.3% (95% KI 2.9 - 11.7) (Rotterdam) bzw. bei 19.3% (Health ABC) für koronare Ereignisse bzw. 6.8% (MESA) für kardiovaskuläre Ereignisse. Problematisch im Kontext der vorliegenden Fragestellung ist, dass weder in der Rotterdam noch in der MESA Studie oder Health ABC Studie Patienten mit einer pAVK zum Zeitpunkt der Rekrutierung ausgeschlossen worden waren.

Zusammenfassend gibt es Hinweise, dass die zusätzliche Berücksichtigung des ABI bei Patienten in der mittleren Risikogruppe möglicherweise zu einer moderaten Verbesserung der Vorhersage des koronaren bzw. kardiovaskulären Risikos führt. Dies gilt aber wahrscheinlich nicht mehr, wenn wie in **arriba** eine bestehende pAVK als KHK-Äquivalent betrachtet wird.

3.4.2.2.2 Hoch-sensitives CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein sensitiver, nicht-spezifischer Entzündungsparameter. Zu diesem RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von 5 systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden zudem relevante Publikationen zu 4 Primärstudien identifiziert.

Eine systematische Übersichtsarbeit fasste die Daten aus 24 Studien zusammen.(11) Sowohl die Meta-Analyse aller Studien als eine auch eine Meta-Analyse nur der Studien mit guter Qualität, die alle Risikofaktoren des FRS berücksichtigten, zeigten, dass erhöhte CRP-Werte mit einem höheren Risiko koronarer Ereignisse assoziiert sind, wenn man für Risikofaktoren des FRS kontrolliert. Fünf Studien verglichen Risikomodelle mit und ohne Berücksichtigung des CRF. Die Autoren sahen moderate, aber konsistente Evidenz, dass sich vor allem bei Patienten mit einem intermediären Risiko die Vorhersage durch die zusätzliche Berücksichtigung des hochsensitiven CRP verbessert.

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit berücksichtigte in verschiedenen quantitativen und qualitativen Analysen die Ergebnisse von 28 Studien (ca 84000 Individuen).(12) Berichtet werden gepoolte, nicht-adjustierte RR Werte für die verschiedene Wertebereiche des

CRP. Für 5 Studien lagen Angaben zum Vergleich von Modellen mit und ohne Berücksichtigung des CRP hinsichtlich der Diskriminierung (AUC) vor. In den einzelnen Studien zeigten Modelle, die neben den RF des FRS zusätzlich das CRP berücksichtigten jeweils eine vergleichbare Modellgüte. Zudem wurden die Ergebnisse von 2 Einzelstudien berichtet, die nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt worden waren u.a. zur Reklassifikation. In der Northwick Park Heart Study II (NPHS-II) lag der NRI bei 8.5% (95% KI -1.3- 18.3), in der Edinburgh Artery Study (EAS) bei 8.8% (95% KI -1.3 - 18.9). Die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit interpretierten die Daten dahingehend, dass die Berücksichtigung des CRP nicht zu einer bedeutsam verbesserten Diskriminierung führt und die Verbesserung der Risikostratifizierung bzw. die Reklassifikation gering ist, wobei die Ergebnisse sehr inkonsistent seien.

Eine 2010 von der Emerging Risk Factors Collaboration publizierte Meta-Analyse auf Ebene individueller Patientendaten (IPD Meta-Analyse) (54 Kohorten, ca 160000 Individuen) zeigte, dass das CRP ein unabhängiger Risikofaktor für koronare Ereignisse, Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität ist, wenn für traditionelle RF adjustiert wird.

Ein 2010 publizierte HTA Bericht untersuchte, inwieweit durch die Berücksichtigung des CRP die Vorhersage von MI und Tod verbessert werden kann.(13) In 7 Studien wurde die Verbesserung der Vorhersage untersucht, wenn das hsCRP zusätzlich zu traditionellen RF berücksichtigt wurde. Die Differenz in der AUC betrug zwischen 0,000 und 0,027 und war in 4 Studien signifikant. Nur in einer Studie erfolgte die Überprüfung in einer unabhängigen Stichprobe. Nur in einer Studie wurde eine Reklassifikations-Analyse durchgeführt, wobei nur der Anteil der jeweils neu-klassifizierten Patienten pro Risikostratum berichtet wird. 3 Studien adressierten die Kosten-Nutzwert-Analyse. Es gab Hinweise, dass CRP Screening möglicherweise kosteneffektiv ist, wobei die Datengrundlage für die Modellannahmen spärlich war. Schlussfolgerung der Autoren: Screening auf hs-CRP zusätzlich zu traditionellen Risikofaktoren verbessert die Risikoprädiktion. Der inkrementelle Effekt ist jedoch moderat und die klinische Relevanz unklar. Vor allem bei Personen mit intermediärem Risiko könne die zusätzliche Berücksichtigung des hs-CRP zur Unterstützung der Entscheidung beitragen, ob eine zusätzliche Statintherapie zur Primärprävention durchgeführt werden soll oder nicht.

Sander et al. wiesen in ihrer systematischen, qualitativen Evidenzsynthese auf die Ergebnisse mehrerer Einzelstudien und Meta-Analysen, die zeigten, dass das CRP ein unabhängiger Prädiktor für Schlaganfall ist.(6) Unklar in der Darstellung war, wie stark dieser Effekt noch ist, wenn für weitere RF kontrolliert wird.

Eine 2012 von der Emerging Risk Factors Collaboration publizierte IPD Meta-Analyse (38 Kohorten, ca 160000 Individuen) untersuchte, inwieweit die zusätzliche Berücksichtigung des CRP die Vorhersage schwerwiegender koronarer bzw. kardiovaskulärer Ereignisse oder eines Infarkts verbesserte gegenüber einem Modell basierend allein auf traditionellen RF. Die

Zunahme der Diskriminierung und der Reklassifizierung war signifikant, aber minimal. Für den Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse betrug die NRI 1.52% und die Differenz der AUC + 0.0039. Wurden nur Studien betrachtet mit einem Follow-up >10 Jahren lag die NRI bei 1.24% (Männer) bzw. 0.36%, wobei die Konfidenzintervalle jeweils die „0“ einschlossen. Die Autoren berechneten, dass, falls nur Patienten mit einem intermediären Risiko nach FRS und ohne Indikation einer Statintherapie mit CRP gescreent würden, die Number needed to screen zur Vermeidung eines Ereignisses in 10 Jahren 440 beträgt. Eine aktuelle Studie aus Deutschland zeigt für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, MI, Revaskularisation) eine NRI=4.86% (p=0.197).(14) Unklar ist die Repräsentativität der Stichprobe für die vorliegende Fragestellung. Unklar ist die Repräsentativität der Stichprobe für die vorliegende Fragestellung. Zwar wurden die Patienten in Hausarztpraxen rekrutiert, was für die Repräsentativität spricht, andererseits war aber das Altersspektrum (18-95 Jahre) für eine Beratung zur kardiovaskulären Prävention ungewöhnlich weit.

Für 3 aktuelle Primärstudien liegen die Ergebnisse für die Reklassifizierung vor, wenn nur jeweils Patienten mit zunächst intermediären Risiko berücksichtigt werden. Die jeweilige NRI lag in der EPIC-Norfolk Studie für den Endpunkt koronares Ereignisse (stationäre Aufnahme wegen KHK oder Koronartod) bei 28.4,(15) in der Rotterdam Studie für den Endpunkt koronare Ereignisse (MI oder Koronartod) bei 9.2% (95% KI 0.2 - 18.0%)(8) und in der MESA Studie für den Endpunkt koronare Ereignisse (MI, Angina+Revaskularisation, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Koronartod) bei NRI 7.9% bzw. für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse bei 3.7%(16).

Zusammenfassend gibt es gute Evidenz dafür, dass das Screenen aller Patienten mittels hsCRP im Rahmen der Risikoprädiktion nur eine geringe Verbesserung der Vorhersagegüte hat. Es ist sehr fraglich, ob diese Verbesserung klinisch relevant ist. Es gibt Hinweise, dass eine zusätzliche Berücksichtigung des hsCRP bei Patienten mit intermediärem Risiko zu einer inkrementellen Verbesserung der Risikoprädiktion führt.

3.4.2.2.3 Intima-Media-Dicke der A. Carotis

Zu diesem RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von 5 systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Aufgrund der Aktualität der Ergebnisse (Researchstand der jüngsten IPD Meta-Analyse Juni 2012) wurde keine erweiterte Recherche durchgeführt.

In einer systematischen Literaturanalyse wurden 3 Studien für den Endpunkt koronare Ereignisse (MI, Schlaganfall, Tod) identifiziert.(7) In allen 3 Studien zeigte sich die CMID als unabhängiger Prädiktor, wenn für andere RF kontrolliert wurde. In einer Analyse der ARIC Studie

zeigte sich zudem eine leichte Verbesserung der Vorhersage, wenn zusätzlich CIMD berücksichtigt wurde.

Plantinga et al. identifizierten insgesamt 8 Studien, die zu verschiedenen klinischen Endpunkten (koronare und kardiovaskuläre Ereignisse) den inkrementellen Wert der CIMD mit unterschiedlichen Methoden berichteten.(17) In 7 Studien wurde die Zuwachs der AUC berichtet. In allen Studien war dieser Zuwachs gering-moderat (Reichweite: 0.005 - 0.03) und in 3 Studien statistisch signifikant. In 6 Studien fand sich unabhängig vom statistischen Maß ein zusätzlicher Nutzen durch die Berücksichtigung der CIMD, in 4 Studien nicht.

Eine systematische Literaturübersicht (Recherchestand 2011) berichtet für den Endpunkt In-sult das Ergebnis einer Meta-Analyse (publiziert 2007) und weiterer seitdem publizierter Primärstudien, die zeigen, dass das Risiko eines Schlaganfalls mit CIMD (Differenz im mm) assoziiert ist.(6) Es wird nicht angegeben, ob der Zusammenhang noch signifikant war, wenn für weitere RF adjustiert wurde.

Eine 2012 publizierte Meta-Analyse (Recherchestand Februar 2011) identifizierte 12 Studien, die den inkrementellen Wert der CIMD-Bestimmung für die Vorhersage von verschiedenen kardiovaskulären Endpunkten machten.(18)Die Zunahme der AUC lag in den Einzelstudien zwischen 0,01-0,06. Für 4 Studien (u.a. ARIC, Carotid Atherosclerosis Progression Study und die Firefighters and Their Endothelium Study) lagen zudem Werte zur Reklassifizierung vor. Die NRI_{Gesamt} lag zwischen -1.41 und 11.6%. Zwei Studien berichteten zudem die $NRI_{\text{Intermediär}}$ (16,7% bzw. 18,05). Nach Einschätzung der Autoren besteht eine beachtenswerte Evidenz, dass die Berücksichtigung der CIMD die Vorhersagegüte vor allem bei Patienten mit intermediären Risiko verbessert.

Eine IPD-Meta-Analyse (45000 Individuen, 12 Kohorten) berichtete für den Endpunkt MI oder Schlaganfall nur eine geringe Verbesserung der Diskriminierung (Zuwachs der AUC: 0.002), eine minimale Verbesserung der Reklassifizierung über alle Risikogruppen (NRI_{Gesamt} : 0.8% , 95%KI 0.1%-1.6%) und eine geringe Verbesserung der Reklassifizierung bei Patienten mit zunächst intermediären Risiko ($NRI_{\text{Intermediär}}$: 3.6% , 95%KI: 2.7%-4.6%).(19) Es finden sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Schlussfolgerungen der Autoren: Die inkrementelle Verbesserung der Risikoprädiktion ist gering und klinisch nicht relevant.

Zusammenfassend gibt es gute Evidenz dafür, dass das Screenen aller Patienten mittels CIMD allenfalls zu einer geringen Verbesserung der Vorhersagegüte mit fraglicher klinischer Relevanz führt. Etwas besser fällt die Beurteilung der Verbesserung der Vorhersagegüte bei Patienten mit zunächst intermediärem Risiko aus. Vor einer klinischen Empfehlung scheinen aber Kosten-Nutzen-Analysen notwendig. Der Test birgt zwar nur ein geringes Risiko, ist aber eher zeitaufwendig und stark untersucher- und geräteabhängig, so dass außerhalb von Studien der Nutzen eher geringer ausfallen dürfte.

3.4.2.2.4 Koronarer Kalziumscore

Mittels Computertomographie werden Bilder der Herzkranzgefäße in hoher Auflösung aufgezeichnet, die verkalkten Regionen markiert und ein Koronarer Kalziumscore (CAC) berechnet, der zwischen null und über 5000 liegen kann.

Zu diesem RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von 3 systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden zudem relevante Publikationen zu 4 Primärstudien identifiziert.

Eine systematische Übersichtsarbeit berichtet basierend auf den Daten aus 13 Kohortenstudien die jährliche (0.028%) und 10-Jahres-Ereignisrate (0.3%) für Patienten mit einem CAC=0 und den Endpunkt koronare Ereignisse. (20) Nicht berichtet werden die Ereignisraten in den anderen Gruppen, so dass die Angaben keine Beurteilung der klinischen Relevanz zulassen.

Eine weitere systematische Literaturübersicht, bei der 13 Kohortenstudien berücksichtigt wurden, zeigt einen starken negativen Zusammenhang zwischen CAC und kardiovaskulären Ereignissen.(21) Es werden allerdings keine für andere RF adjustierte Risikomaße genannt. Eine 2012 publizierte Meta-Analyse (Recherchestand Februar 2011) identifizierte 9 Studien, die den inkrementellen Wert der CAC Bestimmung für die Vorhersage von verschiedenen kardiovaskulären Endpunkten machten.(22) Zum Vergleich der Modelle mit und ohne CAC wurde in allen 9 Studien die Differenz der AUC ermittelt, die zwischen 0,05 und 0,20 lag und in 8 der 9 Studien signifikant war. Zudem wurde für 4 Studien die NRI_{Gesamt} angegeben, die zwischen 14% und 22% lag und für 2 Studien die $NRI_{\text{intermediär}}$, die 22% bzw. 55% betrug. Für diese 3 Kohorten (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis(16, 23)[MESA], Heinz Nixdorf Recall(24)[HNR] und Rotterdam Studie⁸) liegen in der Zwischenzeit aktuellere Publikationen vor, die im Wesentlichen die Ergebnisse für die Reklassifikation bestätigen. Allerdings muss man berücksichtigen, dass die Dauer der Nachbeobachtung in allen 3 Studien deutlich unter 10 Jahren lag. Nur in den Analysen für die Gruppe der Patienten mit intermediären Risiko der MESA Studie und in der Rotterdam Studie wurde versucht, dies in der Analyse zu berücksichtigen. Zudem wurden in den Analysen zwischen 5.4(24) und 38%(8) der ursprünglichen Studienteilnehmer ausgeschlossen, weil Werte für einzelne der neuen zu evaluierenden RF – insbesondere der CAC Score – nicht vorlagen. Auch ist in der Regel die Erfassung der CAC-Werte in den Studien von wenigen hochspezialisierten Zentren übernommen worden. In der MESA Studie wurden die Messungen in einem von 6 Zentren durchgeführt und die Datenauswertung zentral an einem Zentrum. Dadurch stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse sich ohne weiteres in auf die Routineversorgung übertragen lassen (möglicher Bias durch ideale Testbedingungen und Selektion).

Bedeutsamste Nebenwirkung ist die Strahlenbelastung. Für die Kalkscore-Messung ist kein Kontrastmittel erforderlich. In der MESA Studie wurden die CT-Ergebnisse zentral ausgewertet. Kohen's Kappa für die Intra-bzw. Inter-Beurteiler-Übereinstimmung lag bei 0,93 bzw. 0,90.

Zusammenfassend gibt es moderate-gute Evidenz, dass die Messung des koronaren Kalzi-scores mittels Computertomographie bei einem klinisch relevanten Anteil von Patienten zu einer Reklassifizierung des kardiovaskulären Risikos führt. Dies scheint besonders auch für Patienten mit einem intermediären Risiko nach FRS zu gelten. Die Aussagekraft der Studien wird aber eingeschränkt durch die Tatsache, dass die Nachbeobachtungsdauer in einigen Studien noch deutlich unter 10 Jahren lag. Auch stehen Hinweisen auf den möglichen Nutzen die möglichen Schäden (Strahlenbelastung, Malignome) und Kosten des Verfahrens gegenüber. Zudem ist die Übertragung der Studienergebnisse auf die Routineversorgung unklar. Hier scheint vor einer Empfehlung die Durchführung von RCTs mit patienten-relevanten klinischen Endpunkten bzw. von Kosten-Nutzen-Analysen angezeigt.

3.4.2.2.5 Ruhe und Belastungs-EKG

Zu diesem RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von einer systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literatursuche konnten keine einschlägigen Primärstudien identifiziert werden.

Eine systematische Literaturanalyse, die die Ergebnisse von 63 Primärstudien berücksichtigte, zeigte, dass verschiedene Befunde im Ruhe- bzw. Belastungs-EKG signifikant mit dem Risiko koronarer Ereignisse assoziiert ist, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird.⁽²⁵⁾ Eine Studie zeigte für Frauen bei einer zusätzlichen Berücksichtigung des Ruhe-EKGs zum FRS eine statistisch nicht signifikante Zunahme der AUC von 0,69 auf 0,74. Eine weitere Studie zeigte für Männer und Frauen bei einer zusätzlichen Berücksichtigung des Belastungs-EKGs zum SCORE eine Zunahme der AUC von 0,73 auf 0,76, ohne Konfidenzintervalle zu berichten. Keine Studie machte Aussagen zur Reklassifizierung oder Kalibrierung. Die Risiken, die mit den Untersuchungen einhergehen, wurden aufgrund Angaben in 2 Studien als sehr gering (Ruhe-EKG) bzw. gering (Belastungs-EKG) beurteilt.

Die aktuell vorliegende Evidenz reicht nicht aus, um einen möglichen Nutzen des Ruhe- bzw. Belastungs-EKGs im Rahmen der kardiovaskulären Prävention zu beurteilen.

3.4.2.2.6 Nüchtern BZ bei Personen ohne Diabetes mellitus

In Zusammenhang mit dieser Recherche interessierte der Beitrag des Nüchtern-BZ zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse bei Menschen ohne Diabetes mellitus. Hierzu wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von 5 systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Aufgrund der Ergebnisse wurde keine erweiterte Recherche durchgeführt.

Eine systematische Literaturübersicht (Recherchestand September 2008) identifizierte 10 Studien zur Frage des Stärke des Zusammenhangs zwischen Nüchtern-BZ und schwerwiegenden koronaren Ereignissen.(7) Nur eine Studie berichtete einen schwachen Zusammenhang mit schwerwiegenden koronaren Ereignissen nach einem Follow-up von 4 Jahren. Studien zur Verbesserung der Vorhersagekraft durch zusätzliche Bestimmung des BZ-Wertes wurden nicht identifiziert.

Eine weitere systematische Literaturübersicht identifizierte 27 Studien, die die Stärke des Zusammenhangs zwischen BZ-Werten (Nüchtern, nach Belastung) und HbA1c und den Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten ohne Diabetes mellitus untersucht hatten.(26) Die für verschiedene weitere RF adjustierte RR lag für den Nüchtern-BZ bei 1.06 (95%KI 1.00–1.12).

Eine IPD Meta-Analyse der Emerging Risk Factors Collaboration (102 prospektive Kohortenstudien), untersuchte den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus, BZ-Werten und dem Risiko koronarer Ereignisse bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.(27) In der Analyse von ca 280000 Menschen ohne Diabetes zeigte sich eine j-förmige Assoziation zwischen HR und dem Nüchtern-BZ-Wert. Bei Personen ohne bekannten Diabetes mellitus zu Studieneinschluss war der Nüchtern-BZ-Wert nur moderat mit dem Risiko koronarer Ereignisse (erstmaliger Myokardinfarkt oder Tod infolge KHK) assoziiert, wenn der Einfluss des Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und BMI berücksichtigt wurde. Personen mit einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 5,6-6,99 mmol/l (ca 101-126mg/dl) hatten über den Beobachtungszeitraum gegenüber Personen mit einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 3,9-5,59 mmol/l (ca 70-100mg/dl) eine um den Faktor 1,12 (HR 1,12, 95% Konfidenzintervall 1,06-1,18) höhere Rate kardialer Ereignisrate. Ein deutlicher Anstieg des Risikos (HR 1,78, 95% KI 1,56-2,03) fand sich erst bei Personen mit einem Nüchtern-Blutzuckerwert von ≥ 7 mmol/l (126mg/dl). Keine Assoziation fand sich für den ischämischen Schlaganfall. Insbesondere konnten die Autoren aber zeigen, dass die Berücksichtigung des Nüchtern-BZ-Wertes bzw. einer Impaired Fasting Glucose (definiert als Werte von 5.6-7 mmol/L bzw. 101-126mg/dl) nicht zu einer Verbesserung der Vorhersage kardio- bzw. cerebrovaskulärer Ereignisse führte. Verglichen mit einem Modell, das traditionelle Risikofaktoren berücksichtigt, fand sich weder eine Verbesserung der Diskriminierung (Differenz in C-Statistik (95%KI): 0.0002 (-0.0002-0.0007)) noch der entsprechenden Reklassifizierungskennwerte (Net Reclassification Improvement(95%KI): -0.18%(-0.08-0.44%)). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten ohne Diabetes der Nüchtern-BZ keine zusätzliche Information jenseits der traditionellen Risikofaktoren zur Vorhersage einer KHK bietet.

Eine weitere systematische Literaturübersicht (Recherchestand Dezember 2009) fasst zur Frage des Zusammenhangs des BZ-Wertes (Nüchtern, nach Belastung, Gelegenheitsmessung) mit kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten ohne Diabetes mellitus die Daten von

36 Publikationen aus 141 Kohorten mit ca 191000 Individuen zusammen.(28) Die Autoren berichten für den Nüchtern-BZ pro Einheit (mmol/l) Anstieg eine RR von 1.51 (95% KI: 1.20–1.89). Ein Wert von 4.2 mmol/l diene als Referenzklasse mit einem RR =1. Allerdings handelt es sich offenbar um nicht adjustierte Maße.

Eine weitere systematische Literaturübersicht (Recherchestand Juli 2012) fasst die Ergebnisse von 15 prospektiven Kohortenstudien (ca 760000 Individuen) zum Zusammenhang zwischen Prä-Diabetes und Risiko eines Infarkts zusammen.(29) Bei Definition Prä-Diabetes als 100-125 mg/dL (8 Kohortenstudien) lag die für traditionelle RF adjustierte RR bei 1.08 (95% KI: 0.94 - 1.23) bei Definition des Prä-Diabetes als 110-125 mg/dL (5 Kohortenstudien) bei 1.21 (95% KI: 1.02 - 1.44). Wurden Studien, die möglicherweise Patienten mit nicht diagnostizierten DM eingeschlossen hatten, ausgeschlossen, hatte der Nüchtern BZ allein keine Aussagekraft mehr.

Zusammenfassend zeigt sich gute Evidenz, dass der Nüchtern-BZ bei Menschen ohne Diabetes mellitus zwar ein unabhängiger Prädiktor für koronare Ereignisse ist; die Stärke des Zusammenhangs ist jedoch sehr gering. Es liegt keine Evidenz zur Beurteilung einer möglichen Verbesserung der Vorhersagekraft durch die Messung des Nüchtern-BZ vor. Angesichts des schwachen Zusammenhangs erscheint dies jedoch unwahrscheinlich.

3.4.2.2.7 Zahnstatus/ Parodontopathie

Zu diesen RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von 4 systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden keine zusätzlichen einschlägigen Primärstudien identifiziert.

Eine systematische Literaturübersicht (Recherchestand September 2008) fasst die Ergebnisse von 7 Kohortenstudien zusammen. (30) Für verschiedene Manifestationen der Parodontopathie (Parodontitis / Gingivitis, Zahnverlust, Knochenschwund) und dem Risiko für koronare und kardiovaskuläre Ereignisse fanden sich signifikante Zusammenhänge, wenn für andere RF kontrolliert wurde. Die Autoren schlussfolgern, dass Parodontopathie ein unabhängiger, aber schwacher Prädiktor für koronare und kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. Eine weitere Literaturübersicht (Recherchestand Mai 2008) untersuchte den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und Parodontopathie(31) Insgesamt wurden 12 Kohortenstudien Studien zu dieser Frage identifiziert. Mit einer Ausnahme berichteten alle Primärstudien einen signifikanten Zusammenhang zwischen verschiedenen kardiovaskulären Ereignissen und Parodontopathie. Der gewichtete Mittelwert für die adjustierte RR (95% KI) betrug 1.34 (1.27-1.42). Auch hier gab es eine starke Varianz hinsichtlich der in den Primärstudien berücksichtigten Confoundern.

Eine weitere Literaturübersicht (Recherchestand Mai 2010) untersuchte den Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Mortalität und der Anzahl der Zähne.(32) Insgesamt wurden

9 Studien zu dieser Frage identifiziert, von denen 7 einen Zusammenhang berichten, wenn für andere RF adjustiert wird. Die Autoren berichten eine hohe Heterogenität hinsichtlich der in den einzelnen Studien berücksichtigten Confounder. Selten seien klinisch relevante Confounder wie Rauchen oder Diabetes mellitus in der Analyse berücksichtigt worden. Die Autoren sehen dennoch eine gute Evidenz (Level B nach Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) für einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Zähne und der kardiovaskulären Mortalität.

Eine vierte systematische Literaturübersicht untersuchte den Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem Risiko eines Schlaganfalls.(33) Die Analyse von 6 prospektiven und 7 retrospektiven Studien zeigte, dass Parodontitis positiv mit Schlaganfallereignissen assoziiert ist wenn für traditionelle RF adjustiert wird.

Zusammenfassend findet sich gute Evidenz, dass Zahnstatus bzw. Parodontopathie unabhängige Prädiktoren für koronare und kardiovaskuläre Ereignisse sind. Die aktuell vorliegende Evidenz reicht aber nicht aus, um einen möglichen klinischen Nutzen der Berücksichtigung dieser RF im Rahmen der kardiovaskulären Prävention zu beurteilen.

3.4.2.2.8 Leukozyten

Zu diesem RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von zwei systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden zudem eine Publikationen zu einer weiteren einschlägigen Primärstudie identifiziert.

Eine systematische Literaturübersicht identifizierte 11 Studien zu der Frage des Zusammenhangs zwischen Leukozytenzahl und dem Risiko koronarer Ereignisse. (7)Wurde für weitere traditionelle RF adjustiert, fanden sich sehr inkonsistente Ergebnisse über die einzelnen Studien. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass aktuell keine konsistente Evidenz dafür vorliegt, dass die Leukozytenzahl ein unabhängiger Prädiktor ist.

Eine IPD Meta-Analyse der Emerging Risk Factors Collaboration untersuchte die Verbesserung der Diskriminierung durch die zusätzliche Berücksichtigung der Leukozytenzahl für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.(34) In die Analyse gingen die Daten von ca. 46000 Patienten aus 15 Kohorten ein. Die Zunahme der AUC betrug 0.0036 (0.0022–0.0051).

Eine Primärstudie untersuchte die Verbesserung der Vorhersagegüte mittels Reklassifikationsanalyse. (8) Die NRI für die gesamte Stichprobe betrug: 1.5 (95% KI -1.5 - 4.6), der Wert für die Individuen mit zunächst intermediären Risiko lag bei NRI: 9.3 ((95% KI 3.2 - 15.4). Die Zunahme der Diskriminierung war auch hier gering: Differenz der AUC 0.01 ((95% KI 0.00 - 0.02).

Zusammenfassend gibt es moderate Evidenz, dass die Bestimmung der Leukozyten bei allen Individuen die Güte der Vorhersage nicht verbessert und dass die Bestimmung der Leukozyten bei Individuen mit intermediärem Risiko die Güte der Vorhersage gering verbessert.

3.4.2.2.9 BMI, Hüftumfang, Taille-Hüft-Verhältnis

Zu den verschiedenen Markern des Übergewichts und der Adipositas (BMI, Hüftumfang, Taille-Hüft-Verhältnis) wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von vier systematischen Literaturübersichten und Meta-Analysen berücksichtigt. Aufgrund der Ergebnisse wurde auf eine erweiterte Literaturrecherche verzichtet.

Eine systematische Literaturübersicht untersuchte den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Adipositas und dem Risiko eines Insultes. In die Analyse gingen die Daten von ca. 2274000 Individuen aus 25 Kohorten ein.(35) Es zeigte sich, dass sowohl Übergewicht (adjustierte RR 1.22, 95% KI, 1.05–1.41) als auch Adipositas (adjustierte RR 1.64, 95% KI 1.36–1.99) unabhängige Prädiktoren für den ischämischen Insult sind. Allerdings beschreiben die Autoren eine starke Heterogenität hinsichtlich der in den Primärstudien berücksichtigten Confounder.

Eine IPD Meta-Analyse von 45 000 Individuen aus 16 japanischen Kohorten für Männer fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und dem Risiko eines Myokardinfarktes, wenn für Alter, Rauchstatus, Geschlecht, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin kontrolliert wurde.(36) Für Frauen bzw. Schlaganfallereignisse konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden.

Eine IPD Meta-Analyse von 82 000 Individuen aus 9 japanischen Kohorten für Männer fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI (HR 1.05, 95% KI 0.98–1.14) und kardiovaskulärer Mortalität, aber einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hüftumfang (HR 1.15, 95%KI 1.05–1.25) bzw. dem Taille-Hüft-Verhältnis 1.15 (95% KI 1.04–1.27) und der kardiovaskulären Mortalität.(37)

Eine IPD Meta-Analyse der Emerging Risk Factors Collaboration untersuchte die Verbesserung der Diskriminierung durch die zusätzliche Berücksichtigung des BMI, des Hüftumfangs oder des Taille-Hüft-Verhältnisses hinsichtlich des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse. In dieser Analyse wurden die Daten von ca 43000 Individuen mit BMI>20 aus 20 Kohorten berücksichtigt. Für keines der Maße fand sich eine signifikante Verbesserung der Vorhersagegüte im Sinne einer NRI.

Zusammenfassend gibt es gute Evidenz, dass eine zusätzliche Berücksichtigung des BMI, Hüftumfangs, Taille-Hüft-Verhältnisses die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse nicht verbessert.

3.4.2.2.10 Albuminurie

Zu diesen RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von fünf systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden zudem drei weitere einschlägige Primärstudien identifiziert.

Eine systematische Literaturübersicht untersuchte die Stärke des Zusammenhangs zwischen Proteinurie, Mikro- bzw. Makroalbuminurie und dem Risiko einer kardiovaskulären Ereignisses.(38) Alle 3 RF zeigten sich in der Meta-Analyse als unabhängige Prädiktoren. Ausgeschlossen wurden Studien, in denen die Mehrzahl der Patienten eine glomeruläre Erkrankung hatte. Unklar war jedoch die Definition des Endpunktes in den Einzelstudien und wie hoch jeweils der Anteil von Patienten mit vorbestehender KHK bzw. kardiovaskulärer Krankheit war. Die Autoren berichteten, dass es eine starke Heterogenität hinsichtlich der in den Einzelstudien berücksichtigten Confounder gab.

Eine weitere systematische Literaturübersicht untersuchte die Stärke des Zusammenhangs zwischen Proteinurie und dem Risiko eines Insultes. (39) In die Analysen gingen die Daten von 10 Studien (ca 140000 Individuen) ein. Unabhängig von Messmethode und Definition (Proteinurie, Makro- oder Mikroalbuminurie) zeigte sich eine für Alter, Geschlecht und mindestens einen anderen Confounder adjustiertes RR von 1.66, 95% KI 1.30-2.11 (8 Studien). Die Autoren berichteten, dass es eine starke Heterogenität hinsichtlich der in den Einzelstudien berücksichtigten Confounder gab.

Zwei weitere systematische Literaturübersichten berichten die Stärke des Zusammenhangs zwischen Mikroalbuminurie und dem Risiko eines Schlaganfalls.(40, 41) In beiden Meta-Analysen zeigte sich die Mikroalbuminurie als unabhängiger Prädiktor. In beiden Meta-Analysen gingen allerdings Studien ein, die ausschließlich Diabetiker bzw. auch Personen mit einem bekannten Insult zum Zeitpunkt der Rekrutierung einschlossen.

Eine IPD Meta-Analyse analysierte den Zusammenhang zwischen Albuminurie, der glomerulären Filtrationsrate und der kardiovaskulären Mortalität.(42) Für die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich eine in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate steigende HR für steigende Albumin/Kreatinin-Quotienten und für den Nachweis einer Proteinurie im Urinstick, wenn für Alter, Ethnie, Geschlecht, bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, systolischer RR, Diabetes mellitus, Rauchen und Gesamtcholesterin kontrolliert wurde. Der Anteil der Patienten mit vorbestehender KHK variierte in Einzelstudien zwischen 0 und 42%.

Zwei Primärstudien berichten Ergebnisse aus der US-amerikanischen Strong Heart Study, in der ausschließlich Indianer eingeschlossen worden waren. In einer Analyse wurde die Verbesserung der Vorhersagegüte koronarer Ereignisse durch die zusätzliche Messung des Albumin/Kreatinin-Quotienten untersucht.(43) Das Modell mit Albumin/Kreatinin-Quotient zeigte eine leicht verbesserte Diskriminierung (0.713 versus 0.727) und moderat verbesserte

NRI (12,9% , $p < 0.0001$). In der 2. Analyse wurde die inkrementelle Vorhersagegüte hinsichtlich eines ischämischen Insults durch die zusätzliche Messung des Albumin/Kreatinin-Quotient untersucht.(44) Hier zeigte sich eine geringe, aber signifikante Verbesserung der Diskriminierung, aber eine nur geringe und nicht signifikante NRI (5.00%, $p = 0.241$). In beiden Stichproben war der Anteil der Diabetiker sehr hoch.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser beiden Studien auf die hausärztliche Versorgungsebene in Deutschland wird durch die besondere ethnische Herkunft der Studienteilnehmer, den hohen Anteil von Diabetikern und die hohe Ereignisrate der koronaren Ereignisse eingeschränkt.

Eine weitere Primärstudie (PREVEND) zeigte, dass in einer niederländische Stichprobe ($n = 8507$) die zusätzliche Berücksichtigung einer Albuminurie zur einer geringen, aber signifikanten Verbesserung der Diskriminierung (Differenz der AUC = 0.03, $p < 0.001$) und der Reklassifikation (7.2%, 95% KI 3.3%-11.0%) für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse führte.(45) 5% der Studienteilnehmer hatten bei der Eingangsuntersuchung eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung. Eingeladen zur Teilnahme an der Studie waren Personen mit einer Altersspannweite von 28-75 Jahre.

Zusammenfassend zeigt sich gute und konsistente Evidenz, dass die Albuminurie ein unabhängiger Prädiktor für die Vorhersage kardiovaskulärer und koronarer Ereignisse ist. Es gibt Hinweise, dass sich die Vorhersagegüte der Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Ereignisse verbessert. Ob diese Verbesserung klinisch relevant ist, erscheint unklar.

3.4.2.2.11 Lipoprotein(a)

Zu diesem RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von vier systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden keine weiteren einschlägigen Primärstudien identifiziert.

Eine systematische Literaturübersicht (Recherchestand September 2008) berücksichtigte 7 Kohortenstudien und zeigte, dass Lipoprotein(a) ein unabhängiger Prädiktor für koronare Ereignisse ist, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird.(7) Die Autoren weisen darauf hin, dass die Übereinstimmung verschiedener Bestimmungsverfahren schlecht ist. Es wurden keine Studien identifiziert, die die inkrementelle Verbesserung der Risikoprädiktion speziell bei Individuen mit zunächst intermediären Risiko nach FRS untersuchten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es unwahrscheinlich ist, dass Lipoprotein (a) nützlich für die Risikostratifizierung speziell von Individuen mit einem intermediären Risiko nach FRS ist.

Eine weitere systematische Literaturübersicht berücksichtigte die Ergebnisse von 36 Kohorten- bzw nested Fall-Kontrollstudien (ca 126000 Individuen). (46) Es zeigte sich, dass Lipoprotein (a) ein unabhängiger Prädiktor für koronare Ereignisse und ischämischen Insult ist, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird.

Eine weitere systematische Literaturübersicht berücksichtigte die Daten aus 67 Kohorten bzw. Fall-Kontrollstudien und zeigte signifikante Zusammenhänge zwischen Lipoprotein (a) und koronaren Ereignissen, nicht aber zwischen Lipoprotein (a) und Insult bzw. Tod jeder der Ursache.(47) Es wurden nur nicht-adjustierte Assoziationsmaße berichtet.

Eine IPD Meta-Analyse (ca. 133000 Individuen aus 24 Kohorten) der Emerging Risk Factors Collaboration untersuchte die inkrementelle Verbesserung der Risikoprädiktion (Diskriminierung und Netto-Reklassifizierungs-verbesserung) durch die zusätzliche Berücksichtigung des Lipoprotein (a). (48) Die Differenz bei der Diskriminierung (AUC) betrug 0.0016 (0.0009 - 0.0023) und die NRI 0.05 (-0.59 - 0.70).

Zusammenfassend liegt gute und konsistente Evidenz vor, das Lipoprotein (a) ein unabhängiger Prädiktor für koronare Ereignisse und ischämischen Insult ist, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird. Die vorliegende Evidenz weist darauf hin, dass die zusätzliche Berücksichtigung dieser RF nicht zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Risikoprädiktion führt.

3.4.2.2.12 Sozioökonomischer Status

Zu diesen RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von drei systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden zwei weitere einschlägige Primärstudien identifiziert.

Es liegt Evidenz aus mehreren systematischen Literaturübersichten vor, dass der sozioökonomische Status bzw. seine Determinanten (Einkommen, Bildung, Berufstätigkeit) mit dem Risiko koronarer (MI) und kardiovaskulärer Ereignisse (Insult, kardiovaskulärer Tod) assoziiert ist, wenn für traditionelle RF adjustiert wird.(49–51)

Zwei Primärstudien machen Angaben zur inkrementellen Verbesserung der Risikoprädiktion. Für eine Analyse der ARIC Studie berichten die Autoren eine geringe, aber signifikante Verbesserung der Kalibrierung für koronare Ereignisse, wenn zusätzlich zum FRS der sozioökonomische Status, gemessen über Einkommen und Bildung, berücksichtigt wird.(52) Insgesamt würden 7% der Individuen in der Niedrig-Risiko-Gruppe in eine höhere Risikogruppe und 8.1% von der intermediären in die Hoch-Risikogruppe reklassifiziert. Eine Analyse der British Regional Heart Study, in der britische Studienteilnehmer eingeschlossen wurden, berichtete eine minimale Verbesserung der Vorhersagegüte (NRI=0.18%).(53)

Zusammenfassend gibt es zurzeit keine belastbare Evidenz, dass durch die zusätzliche Berücksichtigung des sozialen Status die Risikoprädiktion verbessert.

3.4.2.2.13 Homocystein

Homocystein ist eine Aminosäure, die in der Leber als Zwischenprodukt des Zellstoffwechsels entsteht. Erhöhte Blutwerte für Homocystein führen möglicherweise zu einer Schädigung der Blutgefäße. Zur Regulierung des Homocysteinspiegels im Blut ist eine ausreichende Versorgung mit Betain, Folsäure bzw. Vitamin B6 und B12 notwendig.

Zu diesen RF wurden im Rahmen der aggregierten Evidenzsynthese die Ergebnisse von zwei systematischen Literaturanalysen berücksichtigt. Im Rahmen der erweiterten Literaturrecherche wurden zwei weitere einschlägige Primärstudien identifiziert.

Eine 2008 publizierte systematische Literaturübersicht und Meta-Analyse untersuchte den Zusammenhang zwischen Homocysteinspiegel und koronaren bzw. kardiovaskulären Ereignissen.(54) In die Analyse gingen nur Studien (20 Kohorten) ein, deren Qualität entsprechend der Kriterien der U.S. Preventive Services Task Force als moderat oder gut beurteilt worden waren. Die Studien berichteten die adjustierte RR, wobei jeweils für mehrere, aber zwischen den Studien variierende Sets von traditionellen RF kontrolliert wurde. Die gepoolte adjustierte RR für koronare Ereignisse lag bei 1.18 (95% KI: 1.10-1.26) pro 5µmol/L Anstieg des Homocystein. Die Effektstärke war größer bei Studien, die explizit Individuen mit KHK zu Studienbeginn ausschlossen oder die eine Nachbeobachtungsdauer < 5 Jahre hatten. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Homocysteinspiegel unabhängiger Prädiktor für koronare bzw. kardiovaskuläre Ereignisse, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird. Eine weitere systematische Literaturübersicht berichtet im Wesentlichen ebenfalls diese Ergebnisse.(7) Zudem wird darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt der Recherche (März 2008) keine Studien identifiziert werden konnten, die Angaben zur Reklassifikation von Individuen mit intermediärem Risiko machten.

Seit März 2008 sind zwei Primärstudien publiziert worden, die Angaben zur Reklassifikation machten. Wilson et al. zeigten für die Risikoprädiktion von kardiovaskulären Ereignissen in der Framingham Offspring Kohorte eine minimale Verbesserung der AUC im Vergleich zwischen einem Modell basierend auf dem FRS (AUC: 0.795) und einem Modell, das um den Homocysteinspiegel erweitert worden war (AUC 0.796).(55)

In der Rotterdam Studie zeigte sich durch die zusätzliche Berücksichtigung des Homocysteins keine Änderung hinsichtlich Diskriminierung. Hinsichtlich der Reklassifikation zeigte sich eine geringfügige und nicht signifikante Verbesserung der NRI für die Gesamtgruppe (-0.3%, 95%KI: -3.0-2.3%) und für Individuen mit intermediärem Risiko (4.7% , 95%KI: -0.9 - 10.3%).(8)

Zusammenfassend liegt gute und konsistente Evidenz vor, das Homocystein ein unabhängiger Prädiktor für koronare Ereignisse und ischämischen Insult ist, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird. Es liegt jedoch zur zurzeit keine belastbare Evidenz vor, dass durch die zusätzliche Berücksichtigung des Homocysteinspiegels die Risikoprädiktion verbessert wird.

3.4.2.3 Evidenztabellen

Tabelle 10: Evidenztabelle zu den berücksichtigten systematische Literaturanalysen/ Meta-Analysen zu den Fragestellungen 1 und 2.

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
Fowkes 2008(5)	Knöchel-Arm-Index	Mortalität jedweder; Kardiovaskuläre Mortalität; Koronare Ereignisse (Koronartod, nicht-tödlicher Infarkt, nicht aber Revascularisation oder Angina)	Medline, Embase (Februar 2008)	<p>IPD Meta-Analyse, 16 Kohortenstudien (24955 Männer, 23339 Frauen)</p> <p>F1: ABI<0,9 versus ABI 1,1-1,4, HR (95% KI) adjustiert für RF des FRS: Kardiovaskuläre Mortalität (Männer): 2.92 (2.31-3.70) Kardiovaskuläre Mortalität (Frauen): 2.97 (2.02-4.35) Koronare Ereignisse (Männer): 2.16 (1.76-2.66) Koronare Ereignisse (Frauen): 2.49 (1.84-3.36) Die nicht-adjustierten HR-Werte für Mortalität für 10 Wertebereiche des ABI beschreiben eine umgekehrte J-Kurve.</p> <p>F2: Verbesserung AUC: Männer: 0.646 zu 0.655 Frauen 0.605 zu 0.658 Re-Klassifikationstabelle Reklassifikationsrate Männer: 19% Frauen: 36% Re-Klassifikationstabelle: Details siehe Fließtext NRI: nb Schlussfolgerungen der Autoren: Die zusätzliche Berücksichtigung des ABI verbessert möglicherweise die Vorhersagegenauigkeit.</p>	<p>IPD Meta-Analyse Keine Angaben zu Heterogenität bzw. Konsistenz der Ergebnisse zwischen den Studien. Keine Angaben, ob Individuen mit bekannter Vorgeschichte hinsichtlich Schlaganfall oder periphere AVK ausgeschlossen wurden.</p>
Helfand 2009(7)	Knöchel-Arm-Index I	Koronare Ereignisse	Medline (1966 to September 2008)	<p>Die Autoren konnten keine Studien identifizieren, die die Einschlusskriterien erfüllten (Individuen ohne bekannte pAVK, Adjustierung für traditionelle RF) Berichtet wird das Ergebnis von Fowkes 2008. Helfand et al. beurteilen die Ergebnisse von Fowkes dahingehend, dass keine hinreichende Evidenz vorhanden sei, um den zusätzlichen Nutzen des ABI zur Einschätzung des kardiovaskulären bei Individuen mit intermediären Risiko zu beurteilen.</p>	<p>Limitierung: Sprache: Englisch</p>

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
Sander 2012(6)	Knöchel-Arm-Index	Schlaganfall	Medline, Embase, Cochrane Datenbanken 1979-März 2011	F1: Berichtet das Ergebnis einer Meta-Analyse (publiziert 2007), die zeigt, dass ABI unabhängiger Prädiktor ist, wenn für Alter und Geschlecht adjustiert wird. Berichtet wird zudem das Ergebnis einer deutschen Kohortenstudie, wonach ABI <0.9 ist ein starker Prädiktor für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko in der Primärversorgung ist. Verwiesen wird zudem auf das auf die Meta-Analyse von Fowkes 2008. F2: nb	Limitierung: Sprache: Englisch Nur qualitative, teilweise unpräzise Synthese
Buckley 2009(11)	hsCRP	Schwerwiegende Koronare Ereignisse	Medline (November 2007)	24 Kohortenstudien, Fall-Kohortenstudien und nested Fall-Kontrollstudien F1: CRP level 1.0 - 3.0 versus <1.0 mg/L RR: 1.26 (1.17–1.35) CRP level >3 versus <1.0 mg/L RR: 1.60 (1.43–1.78). Ähnliche Werte finden sich für die methodisch als gut beurteilten Studien. Die qualitative Analyse zeigt für fast alle Studien jeweils Effektschätzer >1. Die Autoren sehen eine starke Evidenz, dass hsCRP ein unabhängiger Prädiktor für KHK ist. F2: Zur Fragestellung, ob sich die Vorhersagegenauigkeit verbessert, werden die Ergebnisse einzelner Primärstudien dargestellt. Entsprechend ihrem Modell würden 11% der Männer aus der mittleren Risikokategorie in die Hoch-Risiko-Kategorie reklassifiziert werden und ca 50 koronare Ereignisse/ 1000 Männer und 10 Jahre verhindert werden. Die Autoren sehen moderate, aber konsistente Evidenz, dass die zusätzliche Berücksichtigung des hs CRPs bei Individuen mit mittlerem Risiko laut FSR die Voraussagegenauigkeit verbessert.	Limitierung: Sprache: Englisch Gute methodische Qualität
Shah 2009(12)	CRP	Koronare Ereignisse	Medline and EM-BASE (bis August 2007)	Berichtet wird das Ergebnis von 2 Einzelstudien, für die den Autoren die Rohdaten vorlagen: Northwick Park Heart Study II (NPHS-II) und Edinburgh Artery Study (EAS) und einer Meta-Analyse mit 28 Kohorten- und (nested-) Fall-Kontrollstudien, ca 84000 Individuen F1: Ergebnisse der beiden Einzelstudien: HR (95% KI) für höhere CRP-Werte NPHS-II: 2.22 (1.50, 3.30) EAS: 1.87 (1.21, 2.89) Ergebnisse aus den Meta-Analyse	Kohorten-, Fall-Kontroll-, und nested Fall-Kontrollstudien

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				<p>Es werden ua. gepoolte RR für Quartile und Quintile des CRP berichtet:</p> <p>Für Quartile (12 Studien): Q1 (Referenz) Q2: 1.23 (1.08, 1.40) Q3: 1.62 (1.41, 1.85) Q4: 2.43 (2.10, 2.83)</p> <p>F2: Ergebnisse der beiden Einzelstudien Diskrimination mittels AUC (95%KI) FRS versus FRS + CPR: NPHS-II: 0.62 (0.60, 0.65) vs 0.66 (0.63, 0.68) EAS: 0.68 (0.64, 0.71) vs 0.67 (0.63, 0.71)</p> <p>Kalibration: Für 2 vergebene Werte der Falsch-Positiven-Rate (FPR=5% und FPR=10%) wird jeweils die Disease Detection Rate (DR) (=Sensitivität) berichtet. Zudem die positiv prädiktiven Werte (PPW) für einen Schwellenwert des CPR=3mg/l. DR bei FÜR=5%: NPHS-II: 11.2% EAS: 10.9% DR bei FPR=10% NPHS-II: 17.8% EAS: 19.7%</p> <p>PPW bei Schwellenwert CRP=3.0mg/l: NPHS-II: 8.7% EAS: 20.0%</p> <p>Re-Klassifikation: berichtet wird die NRI NPHS-II: 8.5% (-1.3, 18.3) EAS: 8.8% (-1.3 to 18.9)</p> <p>Ergebnisse aus den Meta-Analyse Qualitative Synthese: In 5 Studien wurde untersucht, wie eine zusätzliche Berücksichtigung des CRP gegenüber einem Modell mit traditionellen Risikofaktoren die Vorhersage verbessert, wobei verschiedene unterschiedliche Methoden verwandt wurden. Nach An-</p>	

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				<p>gabe der Autoren waren die Verbesserungen in allen Studien gering. „ Studien, die nur Frauen einschlossen, berichteten die Ergebnisse einer Reklassifikationsanalyse mittels Reklassifikationstabellen. Eine Berechnung des NRI mittels der Primärdaten war nicht möglich. Die Autoren der Meta-Analyse interpretierten die Daten dahingehend, dass Modelle mit und ohne CRP eine gleiche Performance zeigten.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Die Berücksichtigung des CRP führt nicht zu bedeutsam verbesserten Diskriminierung. Die Verbesserung der Risiko Stratifizierung bzw. die Reklassifikation ist gering und inkonsistent.</p>	
Kaptoge 2010(56)	CRP	KHK, Schlaganfall, kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität	Emerging Risk Factors Collaboration	<p>IPD Meta-Analyse (160 000 Individuen, 54 Kohorten)</p> <p>F1: Risiko durch CRP-Erhöhung (pro 1 Standardabweichung der Log) bei Adjustierung für traditionelle RF KHK: RR 1.37 (1.27–1.48) Ischämischer Insult: 1.27 (1.15–1.40) Vaskuläre Mortalität: 1.55 (1.37–1.76)</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: CRP Erhöhung ist signifikant mit Auftreten einer KHK, Schlaganfall, kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität assoziiert, wenn für traditionelle RF adjustiert wird.</p> <p>F2:nb</p>	
Schnell-Inderst 2010(13, 57)	hsCRP	MI und kardialer Tod	Medline, Embase, Cochrane (Januar 2007)	<p>7 Studien für die Fragestellung nach der Verbesserung der Vorhersage, 3 Studien für die Beurteilung der Effectiveness als Screening Test</p> <p>F1 (6 Studien): Die für traditionelle RF adjustierte OR oder HR lag in den berücksichtigten Studien zwischen 0,7 und 2,47 (Vergleich jeweils des höchsten mit dem niedrigsten Stratum) und war in 3 Studien nicht signifikant.</p> <p>F2: In 7 Studien wurde die Verbesserung der Vorhersage untersucht, wenn das hsCRP zusätzlich zu traditionellen RF berücksichtigt wurde. Die Differenz in der AUC betrug zwischen 0,0 und 0,027 und war in 4 Studien signifikant. Nur in einer Studie erfolgte die Überprüfung in einer unabhängigen Stichprobe.</p>	

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				<p>Nur in einer Studie wurde eine Reklassifikations-Analyse durchgeführt, wobei nur der Anteil der jeweils neu-klassifizierten Individuen pro Risikostratum berichtet wird.</p> <p>3 Studien adressierten die Kosten-Nutzwert-Analyse. Es gab Hinweise, dass CRP Screening möglicherweise kosteneffektiv ist, wobei die Datengrundlage für die Modellannahmen spärlich war.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Screening auf hs-CRP zusätzlich zu traditionellen Risikofaktoren verbessert die Risikoprädiktion. Der inkrementelle Effekt ist jedoch moderat und die klinische Relevanz unklar.</p>	
Sander 2012(6)	hsCRP	Schlaganfall	Medline, Embase, Cochrane Datenbanken 1979-März 2011	<p>F1: Es wird auf die Ergebnisse mehrerer Einzelstudien und Meta-Analysen hingewiesen, die zeigten, dass hsCRP ein unabhängiger Prädiktor für Schlaganfall ist. Unklar in der Darstellung ist, wie stark dieser Effekt noch ist, wenn für weitere RF kontrolliert wird.</p> <p>F2: nb</p>	<p>Limitierung: Sprache: Englisch Nur qualitative, teilweise unpräzise Synthese</p>
Kaptoge 2012(34)	hsCRP	Kardiovaskuläre Ereignisse (MI, Insult, Koronartod)	Emerging Risk Factors Collaboration	<p>IPD Meta-Analyse, ca 166000 Individuen, 38 Kohorten für diese Analyse</p> <p>F2: vergleich Modell mit traditionelle RF inklusive Gesamt und HDL Cholesterin (BM) und zusätzlich CRP (AM): Diskriminierung Kardiovaskuläre Ereignisse: Zunahme AUC: 0.0039 (0.0028 to 0.0050) Koronare Ereignisse: Zunahme AUC: 0.0051 (0.0035 to 0.0066) Insult Zunahme AUC: 0.0016 (0.0003 to 0.0030)</p> <p>Reklassifizierung durch AM: Kardiovaskuläre Ereignisse: NRI: 1.52% (p< 0.02) IDI: 0.0036</p> <p>Substichprobe, Studien mit FU>10Jahren, ca 44000 Individuen Kardiovaskuläre Ereignisse: Männer: NRI: 1.24% (-0.20 to 2.69) Frauen: NRI 0.36% (-0.70 to 1.42) Nutzen des CRP-Screening in Individuen mit intermediären Risiko: Number needed to screen zur Vermeidung eines Ereignisses in 10 Jahren: 440</p>	

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
Helfand 2009(7)	CIMD	Koronare Ereignisse	Medline (1966 to September 2008)	3 Studien, die adjustierte RR für schwerwiegende koronare Ereignisse berichteten. In allen 3 Studien zeigte sich die CIMD als unabhängiger Prädiktor, wenn für andere RF kontrolliert wurde. In einer Analyse der ARIC Studie zeigte sich zudem eine leichte Verbesserung der Vorhersage, wenn zusätzlich CIMD berücksichtigt wurde.	Limitierung: Sprache: Englisch
Plantinga 2009(17)	CIMD	Koronare und kardiovaskuläre Ereignisse	Medlone (Märt 2009)	F1: keine Angaben F2: Es wurden insgesamt 8 Studien identifiziert, die zu verschiedenen klinischen Endpunkten (koronare und kardiovaskuläre Ereignisse) den inkrementellen Wert der CIMD mit unterschiedlichen Methoden berichten. In 7 Studien wurde die AUC bzw. der Zuwachs berichtet. In allen Studien war dieser gering-moderat (Reichweite: 0.005 - 0.03) und in 3 Studien statistisch signifikant. In 6 Studien fand sich unabhängig vom statistischen Maß ein zusätzlicher Nutzen durch die Berücksichtigung der CIMD, in 4 Studien nicht.	Eingeschlossen: Kohortenstudien. Es wurden auch Studien berücksichtigt, in der Anteil der Individuen mit KHK und Diabetes gering war. Große Varianz hinsichtlich Definition klinische Endpunkte und berücksichtigte RF. Keine Qualitätsbewertung der Primärstudien.
Sander 2012(6)	CIMD	Insult	Medline, Embase, Cochrane databases 1979-.März 2011	F1: Berichtet wird das Ergebnis einer Meta-Analyse (publiziert 2007) und seitdem publizierter Einzelstudien, dass das Risiko eines Schlaganfalls mit CIMD (Differenz im mm) assoziiert ist. Es wird nicht angegeben, ob der Zusammenhang noch signifikant ist, wenn für weitere RF adjustiert wird. F2: nb	Eingeschlossen: Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien, Sprache: Englisch Nur qualitative, teilweise unpräzise Synthese
Peters 2012(18)	CIMD	Fatale und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse	PubMed (Februar 2011)	F1: nb F2: ca. 76000 Individuen, 12 Kohortenstudien Diskriminierung: AUC-Werte für das Basismodell ohne CIMD (Range): 0,61-0,83 AUC-Werte für erweitertes Modell mit CIMD (Range): 0,62-0,88 Differenz (Range): 0,01-0,06 Reklassifikation Basismodelle gegenüber erweiterten Modelle mit CIMD: Daten lagen aus 4 Einzelstudien vor: Einzelstudien: ARIC Studie:	Eingeschlossen wurden Studien, in denen nur Individuen ohne vorbestehende KHK und ohne Diabetes mellitus eingeschlossen worden waren. Starke Varianz zwischen Studien hinsichtlich der in den Basismodellen berücksichtigten RF.

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				<p>NRI_{Gesamt} 7.1% (2.2% - 10.6%) IDI_{Gesamt} 0.007 (0.004 to 0.010) NRI_{Intermediär}: 16.7% (9.3% to 22.4%)</p> <p>Carotid Atherosclerosis Progression Study: NRI_{Gesamt}: -1.41% IDI_{Gesamt} : 0,0004</p> <p>Firefighters and Their Endothelium study: NRI_{Gesamt}: 11.6% (p=0.044) NRI_{Intermediär}: 18.0% (p=0.034)</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Es besteht eine beachtenswerte Evidenz, dass die Berücksichtigung der CIMD die Vorhersagegüte vor allem bei Individuen mit intermediären Risiko verbessert.</p>	
Den Ruijter 2012(19)	CIMD	MI oder Insult	PubMed von 1950 to Juni 2012 und EMBASE von 1980 to Juni 2012	<p>IPD-Meta-Analyse; ca. 45 000 Individuen, 14 Kohorten</p> <p>F1: HR adjustiert für RF des FRS (alle Individuen): 1.09 (1.07-1.12) HR adjustiert für RF des FRS (Männer): 1.08 (1.05-1.11) HR adjustiert für RF des FRS (Frauen): 1.12 (1.09-1.14)</p> <p>F2: Vergleich FRS und FRS+ CIMD AUC (95% KI): FRS: 0.757 (0.749-0.764) versus FRS+ CIMD: 0.759 (0.752-0.766) NRI_{Gesamt}: 0.8% (0.1%-1.6%) NRI_{Intermediär}: 3.6% (2.7%-4.6%)</p> <p>Es finden sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Schlussfolgerungen der Autoren: Die Verbesserung der Vorhersagegüte ist gering und klinisch nicht relevant.</p>	
Peters 2012(18)	Carotis Plaque	Fatale und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse, Insult.	PubMed (Februar 2011)	<p>F1: nb</p> <p>F2: ca. 16000 Individuen, 6 Kohortenstudien Diskriminierung: AUC-Werte für das Basismodell ohne Carotis Plaque (Range): 0,61-0,83 AUC-Werte für erweitertes Modell mit CAC (Range): 0,67-0,88 Differenz (Range): 0,01-0,06</p>	Eingeschlossen wurden Studien, in denen nur Individuen ohne vorbestehende KHK und ohne Diabetes mellitus eingeschlossen worden waren.

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				<p>Kalibration/ Reklassifikation: Daten lagen aus 2 Einzelstudien vor: Einzelstudien: ARIC Studie: $NRI_{\text{Gesamt}} 7.7\%$ (2.3% - 10.4%) $IDI_{\text{Gesamt}} 0.008$ (0.005 to 0.012) Xie 2011: $NRI_{\text{Gesamt}} :10,5\%$ (9,4-11,6)</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Es besteht eine beachtenswerte Evidenz, dass die Berücksichtigung des Carotis Plaque die Vorhersagegüte vor allem bei Individuen mit intermediären Risiko verbessert.</p>	
Shareghi 2007(20)	CAC	Koronare Ereignisse (MI und kardiovaskulärer Tod)	MEDLINE ,Current Contents databases (Januar 1975-Februar 2007) Schneeballsuche	Ca 35 000 Individuen, 13 Kohortenstudien Berichtet wird eine jährliche Ereignisrate von 0.028% bzw. eine 10-Jahresereignisrate von 0.3% für Individuen mit einem CAC=0. Nicht berichtet wird die Ereignisrate bei Individuen mit anderen CAC Werten bzw. das kardiovaskuläre Risiko in beiden Gruppen.	Limitierung: Schlechte methodische Qualität wichtige Ergebnisse werden nicht berichtet. Sprache: Englisch
Sarwar 2009(21)	CAC	Kardiovaskuläre Ereignisse	Medline Januar 1990 bis März 2008, Schneeball-suche	Ca 71.000 Individuen, 13 Kohortenstudien F1: Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen CAC und kardiovaskulären Ereignissen (RR 0.15 (95% CI:.11 - 0.21)), aber es wird keine Adjustierung für andere RF berichtet.	Limitierung: Sprache: Englisch Moderate methodische Qualität Keine Adjustierung für traditionelle RF
Peters 2012a(18, 22)	CAC	Koronare und kardiovaskuläre Ereignisse	PubMed (Februar 2011)	<p>F1: nb</p> <p>F2: ca. 31 000 Individuen, 9 Kohortenstudien, Diskriminierung: In allen 9 Studien wurde die AUC für ein Modell mit und ohne CAC als Prädiktor berechnet. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der berücksichtigten traditionellen RF. 5 Studien nutzen den FRS. AUC Werte für die Modelle ohne CAC: Range(0,63 – 79 AUC-Werte mit CAC: Range: 0,69-0,86 Differenz (Range): 0,05-0,20 (in 8/9 Studien war die Differenz signifikant)</p> <p>Reklassifikation: 3 Studien berichteten Ergebnisse der Reklassifikationsanalyse für Vergleiche von Basismodellen mit traditionellen RF versus Modellen, die zusätzlich den CAC berücksichtigen:</p>	Eingeschlossen wurden Studien, in denen nur Individuen ohne vorbestehende KHK und ohne Diabetes mellitus eingeschlossen worden waren.

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				<p>MESA Study: NRI_{Gesamt}: 25% (16% - 34%) IDI_{Gesamt}: 0.026 NRI_{Intermediär}: 55% (41%- 69%)</p> <p>Rotterdam Study: NRI_{Gesamt}: 14% (p<0.01) IDI_{Gesamt} NRI_{Intermediär}: nb 225 bzw.</p> <p>HNR: NRI_{Gesamt}: 22% bzw. 20% (in Abhängigkeit der Schwellenwertdefinition für intermediäre Risikogruppe) IDI_{Gesamt}: 0.0152 NRI_{Intermediär}: 22% bzw 31%(in Abhängigkeit der Schwellenwertdefinition für intermediäre Risikogruppe)</p> <p>Eine dieser Studien berichtet die NRI nur für eine Subgruppe (Individuen ohne Statinindikation). Sie lag zwischen 14 und 25%. Nur eine Studie berichtete ein Konfidenzintervall, eine weitere einen p-Wert, der > 0,05 lag.</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass es eine konsistente Evidenz gibt, dass die zusätzliche Berücksichtigung von CAC die Vorhersagegüte gegenüber Modellen mit traditionellen RF verbessert, vor allem bei Individuen mit intermediärem Risiko. Sie empfehlen aber Kosten-Nutzen-Analysen und RCTs mit klinischen Endpunkten vor einer allgemeinen Einführung in die klinische Praxis.</p>	
Chou 2011 (25)	Ruhe EKG Belastungs-EKG	Koronare Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse	MEDLINE (2002 bis Januar 2011 (Update), Cochrane Library Database (Q4 2010), Schneeballsuche Sprache: Englisch	<p>Ergebnisse 63 Kohortenstudien in Analyse berücksichtigt. F1: Berichtet werden adjustierte HR (95% KI) für verschiedene Befunde (Auszug): Ruhe-EKG: ST-Veränderungen: 1.9 (1.4–2.5) T-Wellenveränderungen 1.6 (1.3–1.8) ST-oder T-Wellenveränderungen :1.9 (1.6–2.4) Linksventrikuläre Hypertrophie : 1.6 (1.3–2.0) Linksschenkelblock : 1.5 (0.98–2.3) Belastungs-EKG ST-Streckensenkung : 2.1 (1.6–2.9)</p>	Limitierung: Sprache: Englisch

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				<p>Chronotrope Inkompetenz: 1.4 (1.3–1.6) Abnorme Herzfrequenz Erholung : 1.5 (1.3–1.9) Zusammenfassung: Verschiedene Befunde des Ruhe- und Belastungs-EKGs zeigten sich als unabhängige Prädiktoren nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren. F2: Eine Studie zeigte für Frauen bei einer zusätzlichen Berücksichtigung des Ruhe-EKGs zum FRS eine statistisch nicht signifikante Zunahme der AUC von 0,69 auf 0,74. Eine weitere Studie zeigte für Männer und Frauen bei einer zusätzlichen Berücksichtigung des Belastungs-EKGs zum SCORE eine Zunahme der AUC von 0,73 auf 0,76, ohne Konfidenzintervalle zu berichten. Möglicher Schaden durch Screenen: Ruhe-EKG: keine Daten Belastungs-EKG (Daten für Individuen mit KHK): Arrhythmien in weniger als 0.2%, MI in 0.04%, plötzlicher Herztod in 0.01%, Risiko für plötzlicher Herztod oder Hospitalisation 1 pro 10 000 Tests Schlussfolgerung: Möglicher Nutzen eines Risikoscreenings bleibt unklar.</p>	
Helfand 2009(7)	Nüchtern-BZ	Koronare Ereignisse	Medline (1966 - September 2008)	<p>F1:Insgesamt wurden 10 Studien identifiziert. Nur eine Studie berichtete eine schwache Assoziation mit schwerwiegenden koronaren Ereignissen. Schlussfolgerung der Autoren Nüchtern Blutzuckerwert ist zwar ein unabhängiger, aber nur schwacher Prädiktor für koronare Ereignisse.</p>	<p>Gute methodische Qualität Limitierung: Sprache: Englisch</p>
Sawar 2010(26)	Nüchtern-BZ	Kardiovaskuläre Ereignisse	MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, , Science Citation Index (Januar 1970 bis September 2009)	<p>F1: ca. 303000 Individuen, 27 Kohortenstudien, Individuen ohne vorbekannten Diabetes Mellitus Zusammenhang koronare Ereignisse mit Nüchtern-BZ: RR1.06 (1.00–1.12) Glucosebelastung: RR 1.05 (1.03–1.07) HbA1c: RR 1.20 (1.10–1.31) , wenn für traditionelle RF kontrolliert wurde. Autoren sehen Hinweise auf moderaten Zusammenhang der BZ-Werte, wenn für andere RF kontrolliert wurde. F2:</p>	<p>Limitierung: Sprache: Englisch</p>

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
Sawar 2010b(27)	Nüchtern-BZ	Kardiovaskuläre Ereignisse	Emerging Risk Factors Collaboration	<p>IPD Meta-Analyse: (ca. 698 0000 Individuen mit und ohne Diabetes mellitus, 102 Kohorten)</p> <p>F1: Menschen ohne bekannten Diabetes zeigte sich eine j-förmige Assoziation zwischen HR und dem BZ-Wert: ≥ 7 mmol/L 1.78 (1.56–2.03) $6.1 - < 7$ mmol/L 1.17 (1.08–1.26) $5.6 - < 6.1$ mmol/L 1.11 (1.04–1.18) $3.9 - < 5.6$ mmol/L 1.00 (0.95–1.06) < 3.9 mmol/L 1.07 (0.97–1.18)</p> <p>Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei Individuen ohne bekannten Diabetes der Nüchtern-BZ keine zusätzliche Information jenseits der traditionellen Risikofaktoren zur Vorhersage koronarer bzw. kardiovaskulärer Ereignisse bietet.</p> <p>F2: vergleich Modell mit traditionellen RF (BM) und zusätzlich Nüchtern-BZ (AM) zur Vorhersage vaskulärer Ereignisse (first-ever fatal or non-fatal coronary heart disease or cerebrovascular outcome) : Diskriminierung: Differenz in AUC (95%KI): 0.0002 (-0.0002, 0.0007) Reklassifikation: NRI (95%KI): -0.18% (-0.8%-0.44%), p=0.571 IDI: (95%KI): 0.0004 (0.0001,0.0007), p=0.015</p>	Limitierung: Sprache: Englisch
Einarson 2011(28)	Nüchtern-BZ	MI, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität	Medline, Embase, Scopus, Cochrane databases (Dezember 2009)	<p>F1: 36 Publikationen, 141 Kohorten, ca 191000 Individuen ohne vorbekannten Diabetes mellitus</p> <p>Nüchtern-BZ (pro Einheit mmol/l, ein Wert von 4.2 mmol/l diente als Referenzklasse mit einem RR =1) und kardiovaskuläre Ereignisse: RR 1.51, 95% KI: 1.20–1.89</p> <p>BZ 2h nach Glukosebelastung (pro Einheit in mmol/l, 4.2 mmol/l als Referenzklasse mit RR=1) und kardiovaskuläre Ereignisse: RR 1.22 (95% KI: 1.17–1.28)</p> <p>Keine Adjustierung für traditionelle RF.</p>	Ausgeschlossen: retrospektive Studien und RCTs
Lee 2012(29)	Nüchtern BZ	Insult	Medline, Embase, Cochrane Library (-Juli 2012)	<p>F1: 15 prospektive Kohortenstudien, ca 760000 Individuen</p> <p>Zusammenhang zwischen Prä-Diabetes und Risiko eines Insults</p> <p>Bei Definition Prä-Diabetes als 100-125 mg/dL (8 Kohortenstudien)</p>	

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				RR 1.08 (0.94 - 1.23;) adjustiert für traditionelle RF Bei Definition Prä-Diabetes als 110-125 mg/dL (5 Kohortenstudien) RR 1.21 (1.02 - 1.44) adjustiert für traditionelle RF Wurden Studien, die möglicherweise Patienten mit nicht diagnostizierten DM eingeschlossen hatten, ausgeschlossen, hatte der Nüchtern BZ allein keine Aussagekraft mehr.	
Humphrey 2008(30)	Zahnstatus/ Parodontopathie (periodontitis, tooth loss, gingivitis, and bone loss)	Koronare (MI, stationäre Aufnahme wegen KHK, Revascularisation, Koronartod) und kardiovaskuläre Ereignisse (zusätzlich Schlaganfall und periphere AVK)	Medline (1966-März 2008)	F1: 7 Kohortenstudien Risiko nach Adjustierung für traditionelle und andere RF: Parodontopathie und KHK RR 1.24 (95%KI 1.01–1.51) Zahnverlust und kardiovaskuläre Ereignisse: RR 1.34 (95% KI 1.10–1.63) Gingivitis und Koronartod: 1.35 (95% CI 0.79–2.30) Knochenschwund und koronare Ereignisse: RR 1.50 (95% KI 1.04–2.14) Die Autoren schlussfolgern, dass Parodontopathie ein unabhängiger, aber schwacher Prädiktor für koronare und kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. F2: nb	Ausgeschlossen: retrospektive Studien Limitierung: Sprache: Englisch
Blaizot 2009(31)	Parodontopathie	Kardiovaskuläre Ereignisse	Medline via PubMed, Pascal, Biosis and Embase via Ovid, Lilacs, the Cochrane Library and the French Public Health Database (1989 bis 2007)	F1: 7 Kohortenstudien RR (95% KI) adjustiert für verschiedenen weitere RF: 1.34 (1.27-1.42) F2: nb	
Polzer 2011(32)	Zahnstatuts (Anzahl Zähne)	Tod jedweder Ursache, Kardiovaskuläre Mortalität	PubMed (1966 bis Mai 2010)	F1: 12 von 15 Studien berichten für Männer und Frauen einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Zähne und der Gesamtmortalität und 7 von 9 Studien berichten einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Zähne und der kardiovaskulären Mortalität. Der letztere Zusammenhang findet sich auch in 3 Studien mit guter Qualität. Die Autoren berichten eine hohe Heterogenität bezogen auf die in den jeweiligen Modelle berücksichtigten Confoundern, nur selten seien klinisch relevante Confounder wie Rauchen, und Diabetes genutzt worden.	Gute methodische Qualität Limitierung: Sprache: Englisch

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				Schlussfolgerung: Die Autoren sehen eine gute Evidenz (Level B nach Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) für einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Zähne und der kardiovaskulären Mortalität F2:nb	
Sfyroeras 2012(33)	Parodontopathie (Parodontitis)	Schlaganfall	Medline (bis Dezember 2010)	F1: Die Analyse von 6 prospektiven und 7 retrospektiven Studien zeigte, dass Parodontitis positiv mit Schlaganfallereignissen assoziiert ist wenn für traditionelle RF adjustiert wird. F2:nb	Pro- und retrospektive Studien eingeschlossen, Qualität Limitierung: Sprache: Englisch
Helfand 2009(7)	Leukozytenzahl	Koronare Ereignisse	Medline (1966 to September 2008)	F1: 11 Kohortenstudien Für weitere traditionelle RF adjustierte RR für Leukozytenzahl wurden in den Einzelstudien inkonsistente Ergebnisse berichtet. Die für weitere traditionelle RF adjustierte RR variierte von 1,01-2,10. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass aktuell keine konsistente Evidenz dafür vorliegt, dass die Leukozytenzahl ein unabhängiger Prädiktor ist. F2: Es wurden keine Studien zu dieser Fragestellung identifiziert.	Gute methodische Qualität Limitierung: Sprache: Englisch
Kaptoge 2012(34)	Leukozytenzahl	Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MI, Insult, Koronartod)	Emerging Risk Factors Collaboration	IPD Meta-Analyse, ca 46000 Individuen, 15 Kohorten für diese Analyse F2: Vergleich Modell mit traditionelle RF inklusive Gesamt- und HDL- Cholesterin und zusätzlich Leukozytenzahl: Diskriminierung Kardiovaskuläre Ereignisse: Zunahme AUC: 0.0036 (0.0022–0.0051)	
Strazzullo 2010(35)	Übergewicht, Adipositas	Insult	PUBMED, EMBASE, HTA) von Januar 1966 bis Mai 2009	F1: ca 2274000 Individuen, 25 Kohortenstudien Es werden berichtet adjustierte RR, wobei große Varianz hinsichtlich der in den Einzelstudien berücksichtigten Confoundern. Ischämischer Insult und Übergewicht: RR 1.22 (95% KI, 1.05–1.41) Ischämischer Insult und Adipositas: RR 1.64 (95% KI, 1.36–1.99) Hämorrhagischer Insult und Übergewicht: RR 1.01 (95% KI, 0.88–1.17) Hämorrhagischer Insult und Adipositas: 1.24 (95% KI, 0.99–1.54), F2: nb	Qualität Limitierung: Sprache: Englisch Starke Heterogenität hinsichtlich berücksichtigte RF in Einzelstudien
Yatsuya 2010(36)	BMI	Schlaganfall und MI	Kollaboration	IPD Meta-Analyse (45 000 Individuen (Japan), 16 Kohorten)	

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				F1: Für Männer fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und MI, wenn für Alter, Rauchstatus, Geschlecht, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin kontrolliert wurde. Für Frauen bzw. Schlaganfallereignisse konnte dies nicht nachgewiesen werden. F2: nb	
Czernichow 2011(37)	BMI, Hüftumfang, Taille-Hüft-Verhältnis	Kardiovaskuläre Mortalität und Tod jedweder Ursache	Kollaboration	IPD Meta-Analyse, ca 82 000 Individuen, 9 Kohorten (England) F1: Berichtet werden HR (95% KI) für einen Anstieg von 1SD nach Adjustierung für traditionelle RF, : Kardiovaskuläre Mortalität und BMI: HR 1.05 (0.98–1.14) Kardiovaskuläre Mortalität und Hüftumfang: HR 1.15 (1.05–1.25) Kardiovaskuläre Mortalität und Taille-Hüft-Verhältnis 1.15 (1.04–1.27) F2: Es werden unterschiedliche Modelle, die zumindest eine der 3 untersuchten RF (BMI, Hüftumfang, Taille-Hüft-Verhältnis) und traditionelle RF beinhalten hinsichtlich der AUC und der IDI untersucht. Es finden sich geringe Vorteile für die Modelle, die das Taille-Hüft-Verhältnis als Marker für Adipositas nehmen. Ein Vergleich mit einem Modell ohne einen der 3 RF gibt es nicht.	
Wormser 2011(58)	BMI, Hüftumfang, Taille-Hüft-Verhältnis	Koronare Ereignisse,, Ischämischer Insult, fatale und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse	Emerging Risk Factors Collaboration	F1: IPD Meta-Analyse, ca. 221000 Individuen, 58 Kohorten Risiko (HR) nach Adjustierung für traditionelle RF (Ergebnisse jeweils bezogen auf Erhöhung um 1 Standardabweichung): KHK und BMI: HR 1.11 (1.05–1.17) KHK und Hüftumfang: HR 1.12 (1.06–1.19) KHK und Taille-Hüft-Verhältnis 1.14 (1.09–1.18) Ischämischer Insult und BMI: HR 1.06 (0.99–1.13) Ischämischer Insult und Hüftumfang: HR 1.11 (1.05–1.17) Ischämischer Insult und Taille-Hüft-Verhältnis 1.14 (1.09–1.20) kardiovaskuläre Ereignisse und BMI: HR 1.07 (1.03–1.11) kardiovaskuläre Ereignisse und Hüftumfang: HR 1.10 (1.05–1.14) kardiovaskuläre Ereignisse und Taille-Hüft-Verhältnis 1.12 (1.08–1.15) F2 (in diese Analyse wurden eingeschlossen Kohorten und Individuen mit BMI>20, 20 Studien, ca. 43000 Individuen; Endpunkte waren sowohl fatale als auch nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse):	

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				<p>Veränderungen der AUC bei zusätzlicher Berücksichtigung zum FRS: BMI: -0.0001 (-0.0005 - 0.0002) Hüftumfang: -0.0001 (-0.0006 - 0.0005) Taille-Hüft-Verhältnis: 0.0008 (0.0001 - 0.0014) BMI und Taille-Hüft-Verhältnis: 0.0006 (0.0000 - 0.0013)</p> <p>Veränderungen der NRI bei zusätzlicher Berücksichtigung zum FRS BMI: -0.19% (-0.70 - 0.32) Hüftumfang: -0.05% (-0.69 - 0.58) Taille-Hüft-Verhältnis: -0.05% (-0.76 - 0.65) BMI und Taille-Hüft-Verhältnis: -0.19% (-0.83 - 0.45) Berichtet wird zudem die IDI</p> <p>Nach Einschätzung der Autoren trägt die zusätzliche Berücksichtigung des BMI, Hüftumfangs bzw. des Taille-Hüft-Verhältnis nicht zu einer nennenswerten Verbesserung der Vorhersage gegenüber den traditionellen Risikofaktoren bei.</p>	
Perkovic 2008(38)	Proteinurie Mikro- und Makroalbuminurie	Fatale und nicht-fatale koronare Ereignisse	MEDLINE, EMBASE (bis November 2006)	<p>Adjustierte RR für Proteinurie versus keine Proteinurie: 1,47 (1,23-1,74) (10 Studien, ca 124000 Individuen) Adjustierte RR für Makroalbuminurie versus keine Makroalbuminurie: 2.17 (1.87–2.52) (9 Studien, ca 34000 Individuen) Adjustierte RR für Mikroalbuminurie versus keine Mikroalbuminurie: 1.47 (1.30–1.66) (7 Studien, ca 31000 Individuen)</p> <p>Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es eine starke Assoziation zwischen Proteinurie und dem Risiko einer KHK gibt und empfehlen die Proteinurie im Assessment des Risikoprofils zu berücksichtigen. F2: nb</p>	Ausgeschlossen wurden Studien, in denen die Mehrzahl der Individuen eine glomeruläre Erkrankung hatte. Unklar die Definition des Endpunktes in Einzelstudien und wie hoch jeweils der Anteil von Individuen mit vorbestehender KHK. Berücksichtigte Confounder variieren stark.
Ninomiya 2009(39)	Verschiedene Formen der Proteinurie und Albuminurie (Mikro- und Makroalbuminurie)	Fatale und nicht-fatale Insulte	MEDLINE, EMBASE, and CINAHL databases	<p>F1: 10 Studien, ca. 140000 Individuen Für ein multivariates bzw. für RF andere als Geschlecht und Alter wird eine RR= 1.66(1.30-2.11) angegeben. Zu Mikroalbuminurie lagen 2 Studien vor. F2:nb</p>	Fall-Kontroll und Kohortenstudien eingeschlossen, 2 Kohorten mit Diabetikern, hohe Heterogenität zwischen Studien, unklar, für welche Confounder in den jeweiligen Studien adjustiert wurde.

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
Lee 2010(40)	Mikroalbuminurie	Schlaganfall	PubMed (1966 bis Oktober 2009), EMBASE (1947 bis Oktober 2009), the Cochrane library (inklusive CENTRAL), MEDLINE, LILACS	F1: ca. 48 000 Individuen 12 Kohortenstudien Mikroalbuminurie zeigte signifikant mit der Inzidenz von Schlaganfallereignissen assoziiert (RR1.92, 95%KI: 1.61-2.28), wenn für andere RF kontrolliert wurde. F2: nb	Qualität Limitierung: Sprache: Englisch 5 Studien schlossen ausschließlich Individuen mit Diabetes mellitus ein, eine Studienbestand ausschließlich aus Individuen mit einem Insult in der Vorgeschichte, und 3 Studien schlossen auch mit Individuen mit Schlaganfall zu Baseline ein. Starke Heterogenität hinsichtlich berücksichtigte RF in Einzelstudien
Lee 2010b(41)	Mikro- und Makroalbuminurie	Schlaganfall	Pubmed, Embase (bis Oktober 2009) Schneeballsuche	F1: 7 Kohortenstudien, ca 46000 Individuen Ergebnisse aus 5 Studien: Jeweils adjustiert für RF: Makroalbuminurie: RR 2.65, 95% KI 2.25–3.14 Mikroalbuminurie: RR 1.58, 95% CI 1.39–1.80	Ausgeschlossen waren Studien, in denen die Mehrheit der Individuen eine chronische Nierenerkrankung hatten; Teil der Studienpopulationen bestand ausschließlich aus Diabetikern (n=3), in n=3 Studien wurden auch Individuen mit bekannten Insult eingeschlossen.
Matsushita 2010(42, 59)	Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Quotient/ Dipstickmessung) und glomeruläre Filtrationsrate	Mortalität jedweder Ursache, kardiovaskuläre Mortalität	Pubmed (1966-July 2009)	IPD Meta-Analyse, 14 Kohorten, ca 105000 Individuen F1: Für die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich eine in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate steigende HR für steigende Albumin/Kreatinin-Quotient und für den Nachweis einer Proteinurie im Urinstick, wenn für Alter, Ethnie, Geschlecht, bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, systolischer RR, Diabetes mellitus, Rauchen und Gesamtcholesterin kontrolliert wurde. F2: nb	Anteil der Individuen mit vorbestehender KHK variiert in Einzelstudien zwischen 0 und 42%.
Helfand 2009(7)	Lipoprotein (a)	Koronare Ereignisse	Medline (1966 to September 2008)	F1: 6 Kohortenstudien Für weitere traditionelle RF adjustierte RR (95% KI) für Lipoprotein (a)- Wert ≥ 300 versus < 300 mg/l: 1.45 (1.11–1.89) F2: Es wurden keine Studien zu dieser Fragestellung identifiziert.	Gute methodische Qualität Limitierung: Sprache: Englisch

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				Die Autoren weisen darauf hin, dass die Übereinstimmung verschiedener Bestimmungsverfahren schlecht ist. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es unwahrscheinlich ist, dass Lipoprotein (a) nützlich für die Risikostratifizierung von Individuen mit einem intermediären Risiko nach FRS ist.	
Erqou 2009(46)	Lipoprotein (a)	Koronare Ereignisse (MI oder koronarer Tod), ischämischer Insult, Mortalität	Emerging Risk Factors Collaboration Medline, EMBASE (bis März 2009)	F1: ca 126000 Individuen, 36 Kohorten- bzw nested Fall-Kontrollstudien Ein Lipoprotein (a)- Wert zeigte sich als unabhängiger Prädiktor für koronare Ereignisse und ischämischen Insult, wenn für traditionelle RF kontrolliert wurde. Koronare Ereignisse: RR 1.13 (95%KI: 1.09-1.18) pro 3,5 fache Erhöhung Ischämischer Insult: RR 1.10 (1.02-1.18)) pro 3,5 fache Erhöhung	Ausgeschlossen: retrospektive Studien Qualität
Genser 2011(47)	Lipoprotein (a)	Koronare Ereignisse, MI, Schlaganfall, Mortalität	MEDLINE, EMBASE, and COCHRANE(April 2010) English, German, French, Portuguese or Spanish	F1: insgesamt ca 180000 Individuen, 67 Kohortenstudien; Für den Endpunkt koronare Ereignisse zeigten 37 Kohorten- und Fall-Kontrollstudien ein RR: 1.57 (95 % CI: 1.41 - 1.75, P < 0.001) Für den Endpunkt koronare Ereignisse zeigten 15 populationsbasierte Studien ein nicht-adjustierte RR = 1.48 (95% KI: 1.26 - 1.74) Es zeigte sich kein signifikanter Effekt für Schlaganfall und Mortalität. Es werden keine adjustierte Effektschätzern berichtet. Autoren sehen eine deutliche Assoziation zwischen erhöhtem Lipoprotein (a) und koronaren Ereignissen, nicht aber zwischen erhöhtem Lipoprotein (a) und Schlaganfall und Mortalität. F2:nb	Ausgeschlossen: retrospektive Studien
Di Angelantonio 2012(48)	Lipoprotein (a)	Neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse (tödlich oder nicht-tödlich)	Emerging Risk Factors Collaboration	IPD Meta-Analyse, ca 133000 Individuen in 24 Kohorten F1: HR adjustiert für Alter, systolischer RR, Rauchen, Diabetes mellitus: 1.13 (1.09-1.18) F2: Vergleich Modell mit Gesamtcholesterin/ HDL-C und anderen konventionellen RF (BM) mit Modell, das zusätzliche Lipoprotein (a) berücksichtigt. Veränderung AUC (95%KI): 0.0016 (0.0009 - 0.0023)	

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
				NRI (95%KI): 0.05 (-0.59 to 0.70) Von 13000 Individuen mit einem intermediären Risiko würden aufgrund des Lipoprotein (a) Wertes 7% in die Niedrig-Risiko-Kategorie und 4% in die Hoch-Risiko-Kategorie reklassifiziert werden.	
Kerr 2011(50)	Sozio-ökonomischer Status (variiert über Studien: Einkommen, Bildung, Beschäftigung)	Insult	MEDLINE, EM-BASE Cochrane Library (September 2008)	F1: 12 Studien HR (für niedrigste Kategorie): 1.31; 95% CI 1.16–1.48, adjustiert für traditionelle RF F2: nicht beantwortet.	Kohorten- und Fallkontrollstudien Starke Heterogenität hinsichtlich berücksichtigte RF in Einzelstudien
Czernichow 2011(37)	Soziale Schichtzugehörigkeit	Kardiovaskuläre Mortalität und Tod jedweder Ursache		IPD Meta-Analyse, ca 82 000 Individuen, 9 Kohorten (England) F1: Berichtet wird das HR adjustiert für Alter und Geschlecht: Kardiovaskuläre Mortalität (Akademiker versus Arbeiter): 0.39 (0.29–0.52)	
Manrique-Garcia 2011(51)	Sozio-ökonomischer Status	MI	PubMed und EM-BASE (bis April 2009)	F1: 70 Kohorten, Fall- Kontrollstudien gesamt Nur eine Teil der Studien berichtete adjustierte RR. Für die folgenden Werte ist nur angegeben, dass außer für Alter und Geschlecht für zumindest 1 RF für MI adjustiert wurde. Einkommen (9 Studien): 1.58 (1.20 - 2.08) Bildungsabschluss (16 Studien): 1.26 (1.06 - 1.49) Erwerbstätigkeit (14 Studien): 1.41 (1.19 - 1.68)	Fall-Kontroll und Kohortenstudien eingeschlossen, Studien mit anderen koronaren Ereignissen als MI wurden nicht berücksichtigt. Hohe Heterogenität zwischen den Studien. Unklar, welche traditionellen RF im Einzelfall als Confounder berücksichtigt wurden.
Humphrey 2008b(54)	Homocystein	Koronare Ereignisse (Koronartod, MI, Revaskularisation); kardiovaskuläre Ereignisse (koronare Ereignisse und Schlaganfall)	MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register Database (bis März 2006)	F1: 20 prospektive Kohorten- bzw. nested Fall-Kontrollstudien moderater oder guter Qualität Gepoolte adjustierte RR für koronare Ereignisse: 1.18 (95% KI: 1.10-1.26) pro 5µmol/L Anstieg des Homocystein. Die Effektstärke war größer bei Studien, die explizit Individuen mit KHK zu Studienbeginn ausschlossen oder die eine Nachbeobachtungsdauer < 5 Jahre hatten. Schlussfolgerung der Autoren: Der Homocysteinspiegel ist ein unabhängiger Prädiktor für koronare bzw. kardiovaskuläre Ereignisse, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird.	Eingeschlossen wurde neben prospektiven Kohortenstudien bzw. nested Fall-Kontrollstudien auch RCTs. In die Analyse gingen nur Studien ein, die gemäß der Kriterien der US Prevention Task Force als moderat oder gut eingestuft wurden. Alle in der Analyse betrachteten Studien adjustieren um traditionelle RF, wobei die im

Studie	Risikofaktor	Endpunkt	Suche (Datenbanken/ Zeitpunkt)	Ergebnisse/ Schlussfolgerungen der Autoren	Anmerkungen
					Einzelfall betrachteten RF variieren. In die Analyse eingegangen Studien hatten unterschiedliche Endpunkte (koronare und kardiovaskuläre Ereignisse).
Helfand 2009(7)	Homocystein	Koronare Ereignisse	Medline (1966 to September 2008)	F1. Berichtet werden die Ergebnisse von Humphrey 2008b(54) F2: Es konnten keine Studien identifiziert werden, die Angaben zur Reklassifikation von Individuen mit intermediären Risiko machen.	Limitierung: Sprache: Englisch

F1: RF unabhängiger Prädiktor, wenn für traditionelle RF kontrolliert wird.

F2: Verbesserung der Vorhersage im Vergleich zu Modellen mit traditionellen Prädiktoren.

ABI: Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index)

AUC: Area under the curve

BMI: Body Mass Index

CAC: Koronarer Kalzium Score

CIMD: Intima-Media-Dicke der A. Carotis

IDI: Integrated discrimination improvement

HR: Hazard Ratio

FU: Follow-up

MI: Myokardinfarkt

ReR: Reklassifikationsrate: Anteil der Individuen, die durch das erweiterte Modell reklassifiziert werden

RR: Risk Ratio

NRI: Netto-Reklassifikationsverbesserung

SCORE : European Systematic Coronary Risk Evaluation ()

FRS: Framinham Risk Score

Nb: nicht berichtet

Tabelle 11: Evidenztabelle zu den zur Fragestellung 2 berücksichtigten Primärstudien.

Studie Land	Risikofaktor	N: Stichprobengröße ♂ (%): Anteil Männer in % A: Alter zu Baseline: Mittelwert (SD) FU: Dauer Follow-up (Median in Jahren) EP: Definition Endpunkte A(E): Anzahl Ereignisse Endpunkte P: Besonderheiten Studienpopulation	Ergebnis BM: Basismodell AM: Alternativmodell E _{Gesamt} : Ergebnis in Gesamtstichprobe E _{intermediär} : Ergebnis in Individuen mit intermediären Risiko	Anmerkungen
Health, Aging, and Body Composition Study, Rodondi 2010(10) USA	ABI <= 0.9	N: 2191 ♂ (%): 44.7 A: 73.5 (2.8) FU: 8.2 EP: Schwere koronare Ereignisse (MI oder Koronartod), alle koronaren Ereignisse (schwere Ereignisse + Hospitalisation wegen AP oder revascularisation) A(E): 351 (alle Ereignisse); 197 (schwere Ereignisse) P: ältere Erwachsene, Medicare	BM: FRS AM: FSR+CPR Ergebnisse für alle koronaren Ereignissen: Diskriminierung: Differenz AUC: 0.019 Reklassifizierung: Ergebnisse für alle koronaren Ereignissen: E _{Gesamt} : NRI: 3.3% (95%KI: 0.04-6.5), p=0.047 E _{intermediär} : 7.0% (95%KI: 2.9 - 11.2) Bias-korrigiert: 3.8% (95%KI: -2.9-10.5) Ergebnisse für schwere Ereignissen: E _{Gesamt} : NRI: 7.0% (95%KI: nb) E _{intermediär} : 19.3% (95%KI: nb)	Stichprobe: 46 Individuen mit fehlenden Messwerten ausgeschlossen Follow-up: <10J, Risikoprädiktion über 7.5 Jahre Prädiktoren: Outcome: Analyse:
Rotterdam Study Kavousi 2012(8) NL	ABI /PAD PAD: ABI<= 0.9 Fälle > 1.4 ausgeschlossen	N: 5933 ♂ (%): 40.6 A: 69.1 (8.5) FU: 6,8 EP: koronare Ereignisse (MI, Koronartod) A(E): 347	BM: FSR AM: FSR+PAD Diskriminierung: Differenz AUC 0.00 (95%KI: 0.00- 0.00) Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI 0.6% (95%KI: -1.8 - 2.9) E _{intermediär} NRI 7.3% (95%KI: 2.9 - 11.7) Effekte bei Männern höher als bei Frauen.	Stichprobe: Individuen mit ABI>1.4 ausgeschlossen, Individuen mit ABI<0.9 bzw. pAVK nicht ausgeschlossen. Follow-up: <10J Prädiktoren: Outcome: Analyse: Ergebnisse für Vorhersage 10-Jahres-Risiko adjustiert
MESA Yeboah 2012(16) USA	ABI Interreader and In-trareader correlation	N: 1330 ♂ (%): 66.7 A: 63.8 (9.5) FU: 7.6	BM: FRS AM: + CRP Diskriminierung für koronare Ereignisse: BM: AUC = 0.62 AM: AUC= 0.650	Stichprobe: Subgruppenanalyse der MESA Studie für Individuen mit Intermediären Risiko und vollständigen Daten für 6 neue RF, Individuen mit KHK und DM zu Baseline ausgeschlossen;

Studie Land	Risikofaktor	N: Stichprobengröße ♂ (%): Anteil Männer in % A: Alter zu Baseline: Mittelwert (SD) FU: Dauer Follow-up (Median in Jahren) EP: Definition Endpunkte A(E): Anzahl Ereignisse Endpunkte P: Besonderheiten Studienpopulation	Ergebnis BM: Basismodell AM: Alternativmodell E _{Gesamt} : Ergebnis in Gesamtstichprobe E _{intermediär} : Ergebnis in Individuen mit intermediären Risiko	Anmerkungen
	coefficients = 0.845 bzw. 0.937. bei Teilstichprobe mit 43 TN und 2 Readern	EP: 1) koronare Ereignisse (MI, Angina+Revascularisation, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Koronartod), 2) kardio-vaskuläre Ereignisse (1+ Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache) A(E): 94 koronare Ereignisse, 123 kardiovaskuläre Ereignisse P: multiethnisch, Subgruppenanalyse der MESA Studie für Individuen mit Intermediären Risiko und vollständigen Daten für 6 neue RF	Differenz: p=0.01 Diskriminierung für kardiovaskuläre Ereignisse: BM: AUC = 0.623 AM: AUC= 0.650 Differenz: p=0.01 Reklassifizierung: E _{intermediär} koronare Ereignisse(1) : NRI 3.6% Berichtet werden Werte auch getrennt für Menschen mit und ohne Ereignis. kardiovaskuläre Ereignisse (2): 6.8%	Individuen mit ABI<0.9 bzw. pAVK scheinbar nicht ausgeschlossen. Follow-up: <10J Prädiktoren: Outcome: Beurteilung durch verblindetes Expertenpanel Analyse: Adjustierung der Risikostrata für Follow-up<10Jahre
ARIC Murphy 2012(9) USA	ABI	N: 11594 ♂ (%): 43,9 A: 53,8 FU: 14 EP: 1) kardiovaskuläres Ereignis (MI, Insult, kardiovaskulärer Tod), 2) Tod jedweder Ursache A(E): 1) 659; 2) 682	BM: FRS AM: + ABI (metrisch, standardisiert) Diskriminierung: kardiovaskuläres Ereignis: BM: AUC: 0.756 (95%KI: 0.739–0.773) AM: AUC: 0.758 (95%KI: 0.741–0.775) Differenz: p=0.23 Reklassifizierung: kardiovaskuläres Ereignis E _{Gesamt} NRI: 0.8% (p = 0.50) IDI: 0.075 (p=0.0002) E _{intermediär}	Stichprobe: Ausgeschlossen wurde zu Baseline Individuen mit KHK, Insult, TIA, pAVD und Diabetes mellitus Follow-up: Prädiktoren: Gute Standardisierung der ABI Messung, aber keine Angaben zu Reliabilität. Outcome: Analyse:
Framingham Offspring Kohorte Kohorte, Wilson 2008(55) USA	hsCRP	N: ♂ (%): 47.6 A: Männer: 46(9), Frauen: 45(9) FU: EP: 1) schwere koronare Ereignisse (MI oder Koronartod); 2) alle kardiovaskulären Ereignisse (schwere koronare Ereignisse + AP, TIA, Schlaganfall, Claudicatio intermittens A(E): 1) 129, 2) 286 P:	BM: FRS AM: + hsCRP Schweres koronares Ereignis Diskriminierung BM: AUC 0.863 AM: AUC 0.865 Alle kardiovaskulären Ereignisse: BM: AUC 0.795 AM: AUC 0.799 Reklassifizierung:	Stichprobe: Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse:

Studie Land	Risikofaktor	N: Stichprobengröße ♂ (%): Anteil Männer in % A: Alter zu Baseline: Mittelwert (SD) FU: Dauer Follow-up (Median in Jahren) EP: Definition Endpunkte A(E): Anzahl Ereignisse Endpunkte P: Besonderheiten Studienpopulation	Ergebnis BM: Basismodell AM: Alternativmodell E _{Gesamt} : Ergebnis in Gesamtstichprobe E _{intermediär} : Ergebnis in Individuen mit intermediären Risiko	Anmerkungen
			E _{Gesamt} Schweres koronares Ereignis NRI: 11.76% (p=0.009) Alle kardiovaskulären Ereignisse NRI: 5.59% (p=0.014)	
EPIC-Norfolk Kohorte Rana 2009(15) GB	CRP	N: 1629 Kontrollen und 921 Fälle ♂ (%): Kontrollen: 63.6; Fälle: 64.4 A: Kontrollen: 65 (8); Fälle: 65 (8) FU: 6 EP: Koronares Ereignis (stationäre Aufnahme wegen KHK oder Koronartod) A(E): P: nested Fall-Kontroll-Studie, Menschen mit intermediären Risiko, ausgeschlossen Menschen mit MI oder Insult in Vorgeschichte bzw. Lipidsenkern,	BM: FRS AM: + CRP Koronares Ereignis E _{Gesamt} : Diskriminierung BM: AUC 0.59 (95%KI: 0.57 to 0.61) AM: AUC 0.65 (95%KI: 0.59 to 0.64) Dif: p= 0.005 Reklassifizierung: NRI: 12.0% E _{intermediär} BM: AUC 0.54 (95%KI: 0.5 - 0.57) AM: AUC 0.61 (95%KI: 0.57 - 0.65) Dif: p=<0.001 Reklassifizierung: NRI: 28.4%	Stichprobe: Nested-Case-Control, Matching aufgrund Alter, Geschlecht und Zeitpunkt des Studieneinschlusses Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse:
Health, Aging, and Body Composition Study, Rodondi 2010(10) USA	CRP	N: 2191 ♂ (%): 44.7 A: 73.5 (2.8) FU: 8.2 EP: Schwere koronare Ereignisse (MI oder Koronartod), alle koronaren Ereignisse (schwere Ereignisse + Hospitalisation wegen AP oder revascularisation) A(E): 197 (schwere Ereignisse) P: ältere Erwachsene, Medicare	BM: FSR AM: FSR+CPR Diskriminierung: Differenz AUC: 0.007 Reklassifizierung: E _{Gesamt} nb E _{intermediär} nb	Stichprobe: 46 Individuen mit fehlenden Messwerten ausgeschlossen Follow-up: <10J, Risikoprädiktion über 7.5 Jahre Prädiktoren: Outcome: Analyse:
Rotterdam Study Kavousi 2012(8) NL	CRP	N: 5933 ♂ (%): 40,6 A: 69.1 (8.5) FU: 6,8 EP: neue KHK (MI, Koronartod) A(E): 347	BM: FSR AM: FSR+CRP Diskriminierung: Differenz AUC 0.00 (95%KI: -0.01 - 0.00) Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI 2.0% (95%KI: 2.3 to 6.4) E _{intermediär} NRI 9.2% (95%KI: 0.2 to 18.0)	Stichprobe: Follow-up: <10J Prädiktoren: Outcome: Analyse: Analyse zu CRP basieren auf Teilstichprobe (N=3029); Ergebnisse für Vorhersage 10-Jahres-Risiko adjustiert

Studie Land	Risikofaktor	N: Stichprobengröße ♂ (%): Anteil Männer in % A: Alter zu Baseline: Mittelwert (SD) FU: Dauer Follow-up (Median in Jahren) EP: Definition Endpunkte A(E): Anzahl Ereignisse Endpunkte P: Besonderheiten Studienpopulation	Ergebnis BM: Basismodell AM: Alternativmodell E _{Gesamt} : Ergebnis in Gesamtstichprobe E _{intermediär} : Ergebnis in Individuen mit intermediären Risiko	Anmerkungen
MESA Yeboah 2012(16) USA	hsCRP	N: 1330 ♂ (%): 66.7 A: 63.8 (9.5) FU: 7.6 EP: 1) koronare Ereignisse (MI, Angina+Revascularisation, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Koronartod), 2) kardio-vaskuläre Ereignisse (1+ Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache) A(E): 94 koronare Ereignisse, 123 kardiovaskuläre Ereignisse P: multiethnisch, Subgruppenanalyse der MESA Studie für Individuen mit Intermediären Risiko und vollständigen Daten für 6 neue RF	BM: FRS AM: + CRP Diskriminierung für koronare Ereignisse: BM: AUC = 0.62 AM: AUC= 0.64 Differenz: p=0.03 Diskriminierung für kardiovaskuläre Ereignisse: BM: AUC = 0.623 AM: AUC= 0.640 Differenz: p=0.03 Reklassifizierung: E _{intermediär} koronare Ereignisse(1) : NRI 7.9% kardiovaskuläre Ereignisse (2): 3.7% Berichtet werden Werte auch getrennt für Menschen mit und ohne Ereignis.	Aktuellere Publikation zu einer in der Arbeit von Peters 2012a(22) berücksichtigten Studie Stichprobe: Subgruppenanalyse der MESA Studie für Individuen mit Intermediären Risiko und vollständigen Daten für 6 neue RF Follow-up: <10J Prädiktoren: Outcome: Analyse: Adjustierung der Risikostrata für Follow-up<10Jahre
DETECT Leistner 2013(14) D	hsCRP	N: 4775 ♂ (%): 38.1 A: 55.8 (13.8) FU: 5J EP: 1) kardiovaskuläres Ereignis (kardiovaskulärer Tod, MI, Revaskularisation), 2) Tod jedweder Ursache A(E): 1): 98, 2)107 P: Primärversorgung Deutschland, Alter Range: 18-95 Jahre	BM: systolic and diastolic blood pressure, smoking status, hyperlipidemia, diabetes mellitus, body mass index AM: + hsCRP Diskriminierung kardiovaskuläre Ereignisse: BM AUC= 0.810 AM AUC= 0.812 Differenz: p= 0.256 Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI: 4.86% (p=0.197) IDI: 0.06 (p=0.340) E _{intermediär} nb	Stichprobe: ungewöhnlich große Altersspannweite (18-95) Follow-up: relativ kurz Prädiktoren: Outcome: trotz kardiovaskulären Endpunkt kein Schlaganfall, unklar etwa, ob tödlicher Insult zu kardiovaskulärer Tod als Endpunkt beiträgt Analyse:
MESA Jain 2011(23) USA	CAC Agatston Score 6 Zentren Zentrale Auswertung	N: 4965 ♂ (%): 48% A: 62(10) FU: 5.8 EP: 1) koronare Ereignisse (inklusive Angina mit nachfolgender Revaskularisation und wahrscheinlicher MI), 2)Insulte, 3)Herzinsuffizienz	BM: Traditionelle RF (age, sex, BMI, ethnicity, cigarette smoking, systolic blood pressure, diabetes, total and HDL cholesterol levels, and hypertension or lipid-lowering medication use) AM: + CAC Diskriminierung für koronare (1) Ereignisse: BM: AUC = 0.766	Aktuellere Publikation zu einer in der Arbeit von Peters 2012a(22) berücksichtigten Studie Stichprobe: Subgruppe der 6814 Individuen der MESA Studie, für die vollständige Daten für 4 neue RF vorlagen (ua CAC)

Studie Land	Risikofaktor	N: Stichprobengröße ♂ (%): Anteil Männer in % A: Alter zu Baseline: Mittelwert (SD) FU: Dauer Follow-up (Median in Jahren) EP: Definition Endpunkte A(E): Anzahl Ereignisse Endpunkte P: Besonderheiten Studienpopulation	Ergebnis BM: Basismodell AM: Alternativmodell E _{Gesamt} : Ergebnis in Gesamtstichprobe E _{intermediär} : Ergebnis in Individuen mit intermediären Risiko	Anmerkungen
		(definitive und wahrscheinliche), 4) kardiovaskulären Ereignisse A(E): 297 koronare Ereignisse, 65 Insulte, 91 HI P: multiethnisch; Subgruppe der 6814 Individuen der MESA Studie, für die vollständige Daten für 4 neue RF vorlagen (ua CAC).	AM: AUC= 0.815 Differenz: p<=0.0001 Diskriminierung für kardiovaskuläre (4) Ereignisse: BM: AUC = 0.773 AM: AUC= 0.797 Differenz: p<=0.001 Reklassifizierung: E _{Gesamt} : koronare Ereignisse: NRI 24% (p<0.001) E _{intermediär} nb	Follow-up: relativ kurz Prädiktoren: nur 6 Zentren erfassten Daten zu CAC, zentrale Auswertung, Übertragbarkeit auf Routineversorgung fraglich Outcome: kardiovaskuläre Ereignisse schließt Herzinsuffizienz ein; Beurteilung durch verblindetes Expertenpanel Analyse:
MESA Yeboah 2012(16) USA	CAC Agatston Score 6 Zentren Zentrale Auswertung Intraobserver und interobserver Übereinstimmung: (Kappa=0.93 0.90).	N: 1330 ♂ (%): 66.7 A: 63.8 (9.5) FU: 7.6 EP: 1) koronare Ereignisse (MI, Angina+Revascularisation, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Koronartod), 2) kardio-vaskuläre Ereignisse (1+ Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache) A(E): 94 koronare Ereignisse, 123 kardiovaskuläre Ereignisse P: multiethnisch, Subgruppenanalyse der MESA Studie für Individuen mit Intermediären Risiko und vollständigen Daten für 6 neue RF	BM: FRS AM: + CAC Diskriminierung für koronare Ereignisse: BM: AUC = 0.62 AM: AUC= 0.784 Differenz: p<=0.01 Diskriminierung für kardiovaskuläre Ereignisse: BM: AUC = 0.623 AM: AUC= 0.784 Differenz: p<=0.001 Reklassifizierung: E _{intermediär} koronare Ereignisse(1) : NRI 65.9% kardiovaskuläre Ereignisse (2): 46.6% Berichtet werden Werte auch getrennt für Menschen mit und ohne Ereignis.	Aktuellere Publikation zu einer in der Arbeit von Peters 2012a(22) berücksichtigten Studie Stichprobe: Subgruppenanalyse der MESA Studie für Individuen mit Intermediären Risiko und vollständigen Daten für 6 neue RF Follow-up: <10J Prädiktoren: nur 6 Zentren erfassten Daten zu CAC, zentrale Auswertung, Übertragbarkeit auf Routineversorgung fraglich Outcome: Beurteilung durch verblindetes Expertenpanel Analyse: Adjustierung der Risikostrata für Follow-up<10Jahre
HNR Mohlenkamp 2011(24) D	CAC Agatston Score	N: 3966 ♂ (%): 46.6 A: 59.2 (7.7) FU (MW): 5.1 (0.3) EP: Koronare Ereignisse (Koronartod, nicht-tödlicher MI), Tod jedweder Ursache A(E): Koronare Ereignisse: 91	BM: FRS AM: + CAC Diskriminierung: BM: 0.719 (95%KI: 0.671–0.767) AM: 0.763 (95%KI: 0.715–0.812) Differenz: p= 0.0067 Reklassifizierung: E _{Gesamt} : IDI: 0.0148 (p <0.0001)	Stichprobe: deutsche Stichprobe, Von ursprünglich 4814 gingen 3966 in die vorliegende Analyse ein. 327 wegen KHK zu Baseline, 244 (5.4%), weil Werte für CAC oder hsCRP fehlten. Follow-up: kurz Prädiktoren:

Studie Land	Risikofaktor	N: Stichprobengröße ♂ (%): Anteil Männer in % A: Alter zu Baseline: Mittelwert (SD) FU: Dauer Follow-up (Median in Jahren) EP: Definition Endpunkte A(E): Anzahl Ereignisse Endpunkte P: Besonderheiten Studienpopulation	Ergebnis BM: Basismodell AM: Alternativmodell E _{Gesamt} : Ergebnis in Gesamtstichprobe E _{intermediär} : Ergebnis in Individuen mit intermediären Risiko	Anmerkungen
			E _{Gesamt} : NRI: 23.8% (p =0.0007) E _{intermediär} In allen FSR Risikokategorien variiert das Risiko entsprechend CAC Werten.	Outcome: Beurteilung durch verblindetes Expertenpanel Analyse:
Rotterdam Study Kavousi 2012(8) NL	CAC Agatston Score	Rotterdam Study Kavousi 2012(8) NL	BM: FSR AM: FSR+CAC Diskriminierung: Differenz AUC +0.05 (95%KI: 0.02-0.06) Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI 9.3% (95%KI: 12.5-26.2) E _{intermediär} NRI 39,3% (95%KI: 26.8 to 51.7)	Aktuellere Publikation zu einer in der Arbeit von Peters 2012a(22) von Peters berücksichtigten Studie Stichprobe: Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse: Analyse zu CAC basieren auf Teilstichprobe (N=3678); Ergebnisse für Vorhersage 10-Jahres-Risiko adjustiert
Rotterdam Study Kavousi 2012(8) NL	Leukozytenzahl	Rotterdam Study Kavousi 2012(8) NL	BM:FRS AM: FRS+Leukozytenzahl Diskriminierung: Differenz in AUC: 0.01 (0.00 - 0.02) Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI: 1.5% (95%KI: -1.5 - 4.6) E _{intermediär} NRI: 9.3% (95%KI: 3.2 - 15.4)	Stichprobe: Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse: Ergebnisse für Vorhersage 10-Jahres-Risiko adjustiert
Strong Heart Study Shara 2011(43) USA	Albuminurie (Mikroalbuminurie = Albumin/Kreatinin-Quotient ≥30 - <300; Makroalbuminurie = Albumin/Kreatinin-Quotient ≥300) glomeruläre Filtrationsrate	N: 4367 ♂ (%): ? A: 45-74 FU: 15 EP: koronare Ereignisse (gesicherter MI, gesicherte KHK, MI gesichert im EKG, tödlicher MI, definitive oder mögliche tödliche KHK, plötzlicher Herztod) A(E): 1009 P: 13 American Indian Communities	BM: FRS AM: + Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Quotient) Diskriminierung: AM: AUC 0.713 BM: AUC 0.727 Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI: 12,9% (p<.0001) IDI: 0.022 (p<.0001) E _{intermediär} nb	Stichprobe: Relativ hoher Anteil Diabetiker (Männer mit Ereignis: 52% Männer ohne Ereignis: 35.7% Frauen mit Ereignis: 72.2% Frauen ohne Ereignis: 41.6%) Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse:

Studie Land	Risikofaktor	N: Stichprobengröße ♂ (%): Anteil Männer in % A: Alter zu Baseline: Mittelwert (SD) FU: Dauer Follow-up (Median in Jahren) EP: Definition Endpunkte A(E): Anzahl Ereignisse Endpunkte P: Besonderheiten Studienpopulation	Ergebnis BM: Basismodell AM: Alternativmodell E _{Gesamt} : Ergebnis in Gesamtstichprobe E _{intermediär} : Ergebnis in Individuen mit intermediären Risiko	Anmerkungen
Strong Heart Study Karas 2012(44) USA	Albuminurie, Albumin/Kreatinin-Quotient	N: 2391 ♂ (%): 35.4 A: 62(8) mit Ereignis; 59(8) ohne Ereignis FU: 15 EP: Ischämischer Insult A(E): 138 P: 13 American Indian Communities, 1. Untersuchung 1998-92, 2. Untersuchung 1993-95; für die vorliegende Analyse wurden nur Individuen eingeschlossen, die zur 2. Untersuchung keinen Nachweis einer kardiovaskulären Erkrankung hatten. Dadurch Reduktion der ursprünglichen Stichprobe von ca 4500 auf ca 2300 Individuen.	BM: age, sex, body mass index, systolic blood pressure, antihypertensive therapy, diabetes, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, current smoking, and serum creatinine AM: + Albumin/Kreatinin-Quotient Diskriminierung: BM AUC= 0.695 (95%KI: 0.652– 0.738) AM= 0.706 (95%KI: 0.664–0.749) Differenz: p= 0.044 Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI: 5.00%, p=0.241 IDI= 0.0095, 0.021 E _{intermediär} nb	Stichprobe: hoher Diabetiker-Anteil (Gruppe ohne Ereignis: 44.4%, Gruppe mit Ereignis: 60.9%) Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse:
PREVEND Smink 2012(45) NL	Albuminurie (Nachweis in 24h-Urin) Kategorisiert: <10mg/24h ≥10-<30mg/24h ≥30mg/24h	N: 8507 ♂ (%): 50 A: 49 (13), Spannweite 28-75 FU: 10.5 EP: MI, Insult, KHK, Revaskularisation oder Tod jedweder Ursache A(E): 1281 Ereignisse P: Auch Individuen mit Vorgeschichte einer CVD (5%) eingeschlossen, Stichprobenbildung gewährleistete einen definierten Anteil von Individuen mit Albuminausscheidung ≥10mg/L (n=6000)	BM: FRS AM: + Albuminurie Diskriminierung: BM: AUC: 0.829 (95%KI: 0.817-0.840) AM: AUC: 0.832 (95%KI: 0.821-0.844) Differenz: p< 0.001 Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI: 7.2% (95%KI: 3.3%-11.0%) IDI: 0.033 (95%KI: 0.009-0.051) E _{intermediär}	Stichprobe: Anteil der Individuen mit kardiovaskulärer Erkrankung zu Baseline 5%, für kardiovaskuläre Prävention ungewöhnlich hohe Altersspannweite Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse:
ARIC NHANES III Fiscella 2009(52) USA	Sozioökonomischer Status Gemessen über Einkommen (Einkommensstrata) und Bildungsstand (Anzahl Ausbildungsjahre (<12, 12 >12)) Niedriger sozioökonomischer Status= Ausbildung<12 oder	ARIC N: 12,562 ♂ (%): 44.1 A: 53.9 (45, 64) 1 FU: 10 EP:) jedes neugetretene koronare Ereignis (validated definite or probable hospitalized MI, a definite CHD death, an unrecognized MI defined by ARIC ECG readings, or coronary revascularization*) und 2) Koronartod A(E): 1) 10 Jahres Inzidenz : 3.9% 10-Jahres-Mortalität: 0.78%	BM: FRS AM: FRS + Sozioökonomischer Status ARIC: Es zeigte sich für beide Endpunkte kein Unterschied zwischen beiden Modellen. Diskriminierung: ARIC: Reklassifizierung: Berücksichtigung des RF führt zu einer geringen, aber signifikant besseren Kalibrierung. Insgesamt würden 7% der Individuen in der Niedrig-Risiko-Gruppe in eine höhere Risikogruppe und 8.1% von der intermediären in die Hoch-Risikogruppe reklassifiziert werden.	Stichprobe: Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse: ohne Berechnung der Netto-Klassifikation-Verbesserung sind die Ergebnisse hinsichtlich Ihres Nutzens schwer zu beurteilen. Der klinische Nutzen ist schwer zu beurteilen.

Studie Land	Risikofaktor	N: Stichprobengröße ♂ (%): Anteil Männer in % A: Alter zu Baseline: Mittelwert (SD) FU: Dauer Follow-up (Median in Jahren) EP: Definition Endpunkte A(E): Anzahl Ereignisse Endpunkte P: Besonderheiten Studienpopulation	Ergebnis BM: Basismodell AM: Alternativmodell E _{Gesamt} : Ergebnis in Gesamtstichprobe E _{intermediär} : Ergebnis in Individuen mit intermediären Risiko	Anmerkungen
	>145% der nationalen Armutsgrenze.	P NHANES III N: 10,300 ♂ (%): 47.1 A: 44.9 (25-79) FU: 10 EP: Koronartod A(E): 10-Jahres-Mortalität: 0.78%		
BRHS Ramsay 2011(53) GB	Sozioökonomischer Status Messung erfolgt durch eine Ordinalskala mit 6 Kategorien.	N: 6467 ♂ (%): 100 A: 40-59 FU: EP: nicht-tödliche koronare Ereignisse (MI, Angina inklusive mögliche Fälle), tödliche Infarkte A(E): 647 P: Rekrutierung 1978-1980	BM:FRS AM:FRS + sozioökonomischer Status Diskriminierung: nb Reklassifizierung: Koronare Ereignisse E _{Gesamt} NRI: 0.18% IDI: 0.001 E _{intermediär} nb	Stichprobe: Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse:
Framingham Offspring Kohorte Kohorte, Wilson 2008(55) USA	Homocystein	N: ♂ (%): 47.6 A: Männer: 46(9), Frauen: 45(9) FU: EP: 1) schwere koronare Ereignisse (MI oder Koronartod); 2) alle kardiovaskulären Ereignisse (schwere koronare Ereignisse + AP, TIA, Schlaganfall, Claudicatio intermittens A(E): 1) 129, 2) 286 P:	BM: FRS AM: + hsCRP Schweres koronares Ereignis Diskriminierung BM: AUC 0.863 AM: AUC 0.864 Alle kardiovaskulären Ereignisse: BM: AUC 0.795 AM: AUC 0.796 Reklassifizierung: nb	Stichprobe: Follow-up: Prädiktoren: Outcome: Analyse:
Rotterdam Study Kavousi 2012(8) NL	Homocystein	N: 5933 ♂ (%): 40,6 A: 69.1 (8.5) FU: 6,8 EP: neue KHK (MI, Koronartod) A(E): 347	BM: FSR AM: FSR+Homocystein Diskriminierung: Differenz AUC 0.00 (95%KI: 0.00 - 0.00) Reklassifizierung: E _{Gesamt} NRI -0.3% (95%KI: -3.0-2.3) E _{intermediär} NRI 4.7% (95%KI: -0.9 to 10.3)	Stichprobe: Follow-up: <10J Prädiktoren: Outcome: Analyse: Fehlende daten für 12.7% der teilnehmer imputiert; Ergebnisse für Vorhersage 10-Jahres-Risiko adjustiert

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities
BRHS: British Regional Heart Study
EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk study
HNR: Heinz Nixdorf Recall
MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
nb: nicht berichtet
NHANES III: Third National Health and Nutritional Examination Survey
FINRISK97:
PRIME: Belfast Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction
* Angaben in (60)
ABI: Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index)
AUC: Area under the curve
BMI: Body Mass Index
CAC: Koronarer Kalzium Score
CIMD: Intima-Media-Dicke der A. Carotis
IDI: Integrated discrimination improvement
HR: Hazard Ratio
FU: Follow-up
MI: Myokardinfarkt
ReR: Reklassifikationsrate: Anteil der Individuen, die durch das erweiterte Modell reklassifiziert werden
RR: Risk Ratio
NRI: Netto-Reklassifikationsverbesserung (%)
SCORE : European Systematic Coronary Risk Evaluation ()
FRS: Framingham Risk Score
nb: nicht berichtet

Tabelle 12: Beurteilung der methodischen Qualität der berücksichtigten systematischen Reviews und Meta-Analysen mittels Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ).[2,3]

	1. Were the search methods used to find evidence on the primary question(s) stated?	2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?	3. Were the criteria used for deciding which studies to include in the review reported?	4. Was bias in the selection of articles avoided?	5. Were the criteria used for assessing the methodological quality of studies reviewed reported?	6. Were study quality assessment criteria used to inform the review analysis?	7. Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?	8. Were findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question of the overview?	9. Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?
Blaizot 2009(31)	2	2	2	2	2	1	2	2	2
Buckley 2009(11)	2	2	2	1	2	2	2	2	2
Chou 2011(25)	2	1	2	2	2	2	2	2	2
Czernichow 2011(37)	Keine systematische Literaturübersicht, IPD-Meta-Analyse einer Kollaboration								
Den Ruijter 2012(19)	2	2	2	0	0	0	2	2	2
Di Angelantonio 2012(48)	2	2	2	1	0	0	2	2	2
Einarson 2011(28)	2	1	2	2	0	0	1	2	2
Erqou 2009(46)	2	2	2	1	0	0	2	2	2
Fowkes 2008(5)	2	2	2	2	0	0	2	1	1
Genser 2011(47)	2	2	2	0	0	0	1	2	2
Helfand 2009(7)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Humphrey 2008(30)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Humphrey 2008b(54)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Kaptoge 2010(56)	2	2	2	1	0	0	2	2	2
Kaptoge 2012(34)	2	2	2	1	0	0	2	2	2
Kerr 2011(50)	2	2	2	2	0	0	2	2	2
Lee 2010(40)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lee 2010b(41)	2	2	2	1	1	0	2	2	2
Lee 2012(29)	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Manrique-Garcia 2011(51)	2	2	2	0	0	0	2	2	2

	1. Were the search methods used to find evidence on the primary question(s) stated?	2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?	3. Were the criteria used for deciding which studies to include in the review reported?	4. Was bias in the selection of articles avoided?	5. Were the criteria used for assessing the methodological quality of studies reviewed reported?	6. Were study quality assessment criteria used to inform the review analysis?	7. Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?	8. Were findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question of the overview?	9. Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?
Matsushita 2010(42, 59)	2	2	2	1	0	0	2	2	2
Ninomiya 2009(39)	2	1	1	0	0	0	1	1	1
Perkovic 2008(38)	2	1	2	2	0	0	2	1	1
Peters 2012(18)	2	1	1	2	0	0	2	2	2
Peters 2012a(22)	2	1	2	2	1	1	2	2	2
Plantinga 2009(17)	2	1	1	1	0	0	1	1	1
Polzer 2011(32)	2	1	2	2	2	2	2	2	2
Sander 2012(6)	2	1	2	2	0	0	1	1	1
Sarwar 2009(21)	2	1	2	0	0	0	1	1	1
Sawar 2010(26)	2	1	2	2	0	0	2	1	2
Sawar 2010b(27)	2	2	2	1	0	0	2	1	2
Schnell-Inderst 2010(13), Schwarzer 2009 (57)	2	1	2	2	1	1	2	2	2
Sfyroeras 2012(33)	2	1	2	0	0	0	2	2	2
Shah 2009(12)	2	1	1	0	0	0	2	2	2
Shareghi 2007(20)	2	1	1	0	0	0	1	1	1
Strazzullo 2010(35)	2	1	2	0	2	1	2	2	2
Wormser 2011(58)	2	2	2	2	0	0	2	2	2
Yatsuya 2010(36)	Keine systematische Literaturübersicht, IPD-Meta-Analyse einer Kollaboration								

Literatur

1. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010; 48(12):1703–11.
2. Greaves CJ, Sheppard KE, Abraham C, Hardeman W, Roden M, Evans PH et al. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health* 2011; 11(1):119.
3. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11):1271–8.
4. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(7):474–82.
5. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(2):197–208.
6. Sander D, Poppert H, Sander K, Etgen T. The role of intima-media-thickness, ankle-brachial-index and inflammatory biochemical parameters for stroke risk prediction: a systematic review. *Eur J Neurol* 2012; 19(4):544-e36.
7. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(7):496–507.
8. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JHW, Leening MJG, Vliegenthart R, Verwoert GC et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156(6):438–44.
9. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB, SR. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis* 2012; 220(1):160–7.
10. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S et al. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol* 2010; 171(5):540–9.
11. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(7):483–95.
12. Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009; 38(1):217–31.
13. Schnell-Inderst P, Schwarzer R, Gohler A, Grandi N, Grabein K, Stollenwerk B et al. Prognostic value, clinical effectiveness, and cost-effectiveness of high-sensitivity C-reactive protein

- as a marker for major cardiac events in asymptomatic individuals: a health technology assessment report. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26(1):30–9.
14. Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Palm S, Stalla GK, Lehnert H et al. Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study. *Clin Res Cardiol* 2013.
 15. Rana JS, Cote M, Despres J, Sandhu MS, Talmud PJ, Ninio E et al. Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary events among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2009; 95(20):1682–7.
 16. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308(8):788–95.
 17. Plantinga Y, Dogan S, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness measurement in cardiovascular screening programmes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(6):639–44.
 18. Peters SAE, Den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98(3):177–84.
 19. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(8):796–803.
 20. Shareghi S, Ahmadi N, Young E, Gopal A, Liu ST, Budoff MJ. Prognostic significance of zero coronary calcium scores on cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2007; 1(3):155–9.
 21. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(6):675–88.
 22. Peters SAE, Bakker M, Den Ruijter HM, Bots ML. Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events: a systematic review. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(1):110–6.
 23. Jain A, McClelland RL, Polak JF, Shea S, Burke GL, Bild DE et al. Cardiovascular imaging for assessing cardiovascular risk in asymptomatic men versus women: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4(1):8–15.
 24. Mohlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Schmermund A, Dragano N, Stang A et al. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(13):1455–64.
 25. Chou R, Arora B, Dana T, Fu R, Walker M, Humphrey L. Screening asymptomatic adults with resting or exercise electrocardiography: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155(6):375–85.
 26. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SRK, Forouhi NG et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2010; 7(5):e1000278.

27. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733):2215–22.
28. Einarson TR, Machado M, Henk Hemels ME. Blood glucose and subsequent cardiovascular disease: update of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(11):2155–63.
29. Lee M, Saver JL, Hong K, Song S, Chang K, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e3564.
30. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23(12):2079–86.
31. Blaizot A, Vergnes J, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J* 2009; 59(4):197–209.
32. Polzer I, Schwahn C, Volzke H, Mundt T, Biffar R. The association of tooth loss with all-cause and circulatory mortality. Is there a benefit of replaced teeth? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2012; 16(2):333–51.
33. Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, Argyriou C, Giannoukas AD. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg* 2012; 55(4):1178–84.
34. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367(14):1310–20.
35. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010; 41(5):e418-26.
36. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, Tamakoshi K, Taguri M, Harada A et al. Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3(5):498–505.
37. Czernichow S, Kengne A, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev* 2011; 12(9):680–7.
38. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008; 5(10):e207.
39. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(3):417–25.
40. Lee M, Saver JL, Chang K, Liao H, Chang S, Ovbiagele B. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41(11):2625–31.

41. Lee M, Saver JL, Chang K, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30(5):464–9.
42. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, Jong PE de et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731):2073–81.
43. Shara NM, Wang H, Valaitis E, Pehlivanova M, Carter EA, Resnick HE et al. Comparison of estimated glomerular filtration rates and albuminuria in predicting risk of coronary heart disease in a population with high prevalence of diabetes mellitus and renal disease. *Am J Cardiol* 2011; 107(3):399–405.
44. Karas MG, Devereux RB, Wiebers DO, Whisnant JP, Best LG, Lee ET et al. Incremental value of biochemical and echocardiographic measures in prediction of ischemic stroke: the Strong Heart Study. *Stroke* 2012; 43(3):720–6.
45. Smink PA, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Jong PE de, Hillege HL, Bakker SJL et al. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5):804–11.
46. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302(4):412–23.
47. Genser B, Dias KC, Siekmeier R, Stojakovic T, Grammer T, Maerz W. Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease--a systematic review and meta analysis of prospective studies. *Clin Lab* 2011; 57(3-4):143–56.
48. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307(23):2499–506.
49. Gonzalez MA, Rodriguez Artalejo F, Calero JR. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *Int J Epidemiol* 1998; 27(3):350–8.
50. Kerr GD, Slavin H, Clark D, Coupar F, Langhorne P, Stott DJ. Do vascular risk factors explain the association between socioeconomic status and stroke incidence: a meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31(1):57–63.
51. Manrique-Garcia E, Sidorchuk A, Hallqvist J, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65(4):301–9.
52. Fiscella K, Tancredi D, Franks P. Adding socioeconomic status to Framingham scoring to reduce disparities in coronary risk assessment. *Am Heart J* 2009; 157(6):988–94.

53. Ramsay SE, Morris RW, Whincup PH, Papacosta AO, Thomas MC, Wannamethee SG. Prediction of coronary heart disease risk by Framingham and SCORE risk assessments varies by socioeconomic position: results from a study in British men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18(2):186–93.
54. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(11):1203–12.
55. Wilson PWF, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, SR, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 118(2):92–7.
56. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9709):132–40.
57. Schwarzer R, Schnell-Inderst P, Grabein K, Gohler A, Stollenwerk B, Grandi N et al. Prognostic value and clinical effectiveness of high sensitivity C-reactive protein as a marker in primary prevention of major cardiac events. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2009; 103(6):319–29.
58. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377(9771):1085–95.
59. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79(12):1341–52.
60. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(9):880–90.
61. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ). Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2012 [cited 2013 May 22]; Band 39.
62. Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease; NICE clinical guideline 67; 2008 [cited 2013 May 22]. Available from: URL:<http://www.nice.org.uk/guidance/cg67/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf>.
63. Perk J, Backer G de, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European heart journal* 2012; 33(13):1635–701.
64. Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie: Kardiovaskuläre Prävention; 2011 [cited 2013 May 27].

65. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease; 2013. (vol 97) 2013 Jun 5.
66. World Health Organization (WHO). Prevention of Cardiovascular Disease guidelines for assessment and management of cardiovascular risk; 2007 [cited 2013 Aug 19]. Available from: URL:http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf.
67. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie–Herz- und Kreislaufforschung (DKG). Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen; 2007 [cited 2013 Aug 19]. Available from: URL:http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_Risikoadjustierte_Praevention.pdf.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V; 2013 [cited 2014 Sep 14]. Available from: URL:https://www.g-ba.de/downloads/83-691-351/AM-RL-III-Verordnungserschraenkungen_2014-05-13.pdf?
69. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane database of systematic reviews 2013; 1:CD004816.
70. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators (CTT), Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841):581–90.
71. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT), Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–81.
72. Gotto AM. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics* 2005; 146(1):144–5.
73. Wiegman A, Hutten BA, Groot E de, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004; 292(3):331–7.
74. Verschmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *Bmj* 2008; 337:a2423.
75. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane database of systematic reviews 2011; (1):CD004816.
76. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9729):1875–84.

77. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61(4):440–6.
78. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623–30.
79. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative, Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374):2005–16.
80. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine* 1996; 335(14):1001–9.
81. Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383–9.
82. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European heart journal* 2007; 28(19):2375–414.
83. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades A. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *European journal of preventive cardiology* 2013.
84. Lederle FA, Bloomfield HE. Drug treatment of asymptomatic hypertriglyceridemia to prevent pancreatitis: where is the evidence? *Annals of internal medicine* 2012; 157(9):662–4.
85. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012; 308(8):804–11.
86. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2011; 57(2):267–72.
87. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217(2):492–8.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht A10-02 Ezetimib bei Hypercholesterinämie Kurzfassung; 2013 2013 Aug 9.

89. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210(2):353–61.
90. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Group. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1984; 251(3):351–64.
91. Dorr AE, Gundersen K, Schneider, J. C., Jr., Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. *Journal of chronic diseases* 1978; 31(1):5–14.
92. Ryan JR, Jain AK, McMahon FG. Long-term treatment of hypercholesterolemia with colestipol hydrochloride. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1975; 17(1):83–7.
93. Ruoff G. Colestipol hydrochloride for treatment of hypercholesterolemia in a family practice: five-year study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1978; 26(3):121–6.
94. Gundersen K, Cooper EE, Ruoff G, Nikolai T, Assenzo JR. Cholesterol-lowering effect of colestipol hydrochloride given twice daily in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1976; 25(2-3):303–10.
95. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012; 308(10):1024–33.
96. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Annals of internal medicine* 2009; 151(9):622–30.

3.5 Senkung des Blutdrucks mit Hilfe von Akupunktur

3.5.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche

Fragestellung:

Führt Akupunktur zur Senkung des Blutdrucks?

Systematische Literaturrecherche:

Metaanalysen, systematische Reviews und randomisiert, kontrollierte Studien in MEDLINE (PubMed), Scopus und Cochrane Library für den Zeitraum von 2000 bis zum Stichtag (15. März 2013)

Suchwörter

acupuncture"[MeSH Terms] OR "acupuncture"[tiab]

OR

"acupuncture therapy"[MeSH Terms] OR ("acupuncture"[tiab] AND "therapy"[tiab]) OR "acupuncture therapy"[tiab]

AND

("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[tiab] AND "pressure"[tiab]) OR "blood pressure"[tiab] OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR ("blood"[tiab] AND "pressure"[tiab] AND "determination"[tiab]) OR "blood pressure determination"[tiab] OR ("blood"[tiab] AND "pressure"[tiab]) OR "blood pressure"[tiab] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR ("arterial"[tiab] AND "pressure"[tiab]) OR "arterial pressure"[tiab] OR ("blood"[tiab] AND "pressure"[tiab]))))

OR

("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[tiab])

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Validation Studies; Guideline; Practice Guideline; Humans

Tabelle: Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (E)

- E1 Population: Erwachsene (≥ 18 J.) Individuen mit erhöhtem Blutdruck oder Gesunde
- E2 Blutdruck
- E3 Hypertension
- E4 Akupunktur

Ausschlusskriterien (A)

- A1 Individuen nach Herzinfarkt oder Schlaganfall (Rehabilitation)
- A2 Individuen mit PAOD
- A3 Individuen unter Anästhesie
- A3 Kinder oder Jugendliche
- A4 Individuen mit anderen schwerwiegende Erkrankungen

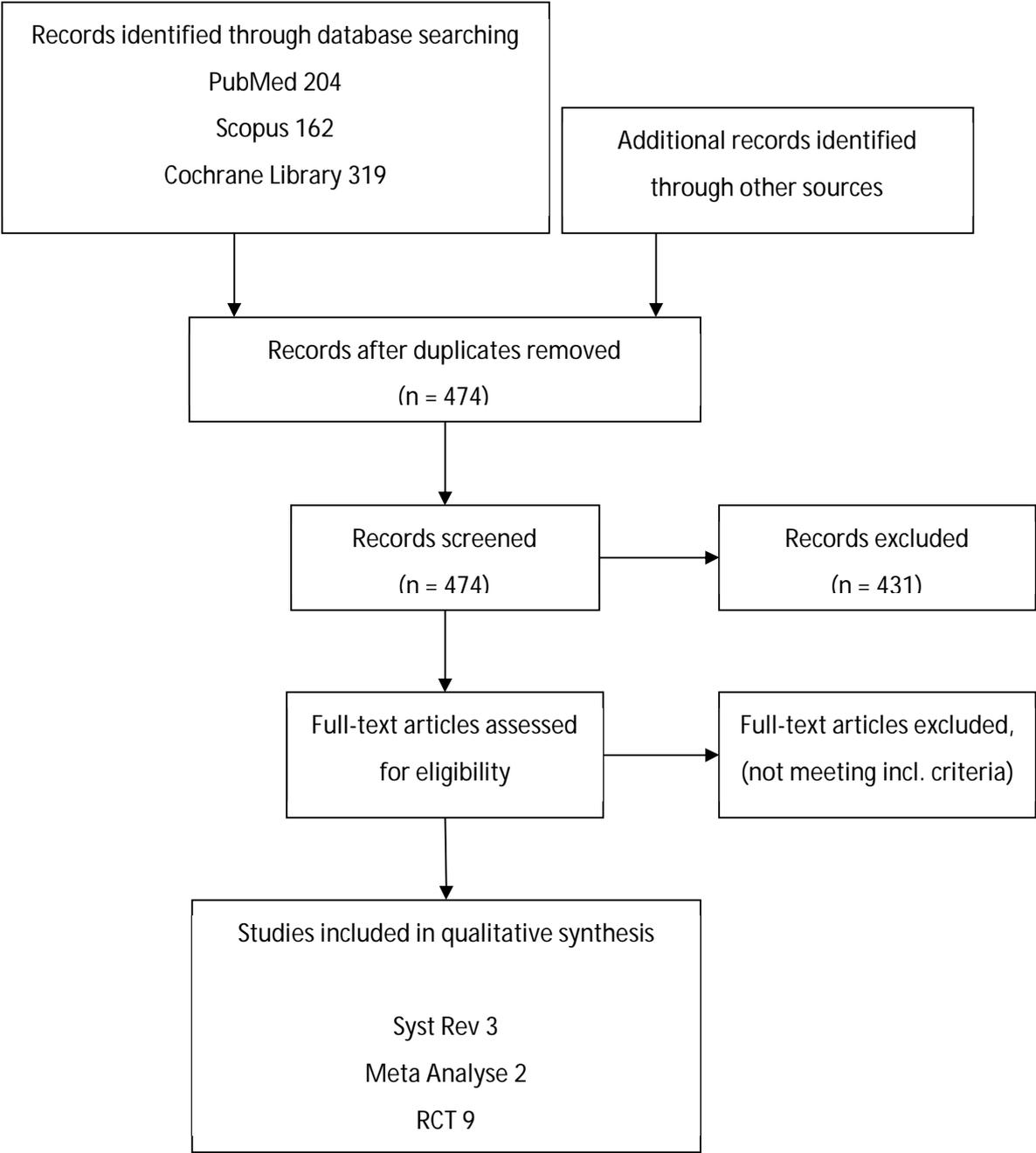
- A5 Publikationen, die vor dem Jahr 2000 erschienen sind
- A6 Publikationen ohne Volltext in englischer oder deutscher Sprache
- A7 Publikationen, die ausschließlich im Abstract vorliegen
- A8 Publikationen, die nicht in Form von Metaanalysen, Reviews oder RCTs vorliegen

3.5.2 Ergebnisse

3.5.2.1 Suche

Die gefundenen Treffer wurden nach Ein-und Ausschlusskriterien (Tabelle 1) untersucht. Zunächst wurde ein Titel und Abstract-Screening durchgeführt, dann wurden die Volltexte gescreent. Insgesamt wurden 685 Artikel durch die systematische Recherche identifiziert, weitere 3 Artikel wurden per Handsuche identifiziert. Einen Überblick über die Literaturrecherche gibt Abb. 1.

Abbildung: Flowchart Literaturrecherche



3.5.2.2 Zusammenfassende Ergebnisse

Es wurden 3 systematische Reviews, zwei Metaanalysen und 9 randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen. Insgesamt zeigten sich die eingeschlossenen Studien und Reviews sehr heterogen hinsichtlich des Detailgrades mit dem die Interventionen und die Durchführung der Studien beschrieben wurden und hinsichtlich ihrer Qualität. So waren folgende für die Fragestellung wichtige Kernelemente der Akupunkturbehandlung bei hohem Blutdruck nicht immer eindeutig beschrieben:

- Welche Akupunkturpunkte sind besonders wirkungsvoll
- Für welche Bluthochdruck Schweregrade ist eine Akupunktur evtl. sinnvoll
- Aussagen über Langzeitwirkung
- Klinische Relevanz

Erschwert wurde die Interpretation der Ergebnisse dadurch, dass die Festlegung der meist geringen Probandenzahlen, die Art der Probandenrekrutierung, das Randomisierungsverfahren meist sehr unvollständig angegeben oder beschrieben werden. In den Studien wurden gesunde sowie leichte, mittelgradig und sogar hochgradig hypertone Probanden eingesetzt. Es wird nicht deutlich, ob Akupunktur für die eine oder andere Gruppe sinnvoller sein könnte.

Die Wahl der Akupunkturpunkte ist sehr uneinheitlich, nur wenige Punkte finden sich in zwei und mehr Studien.

Die meisten Studien haben als Kontrollintervention eine Sham-Akupunktur gewählt. Neuere Erkenntnisse aus der Psychoneuroimmunologie zeigen, dass eine Sham-Akupunktur nicht mit Placebo gleichzusetzen ist, sondern auch als Akupunkturbehandlung mit spezifischer Wirkung gesehen werden muss [12, 13, 15]. Zudem wird in nur wenigen Studien die Wahl der Sham-Punkte und die Art der Nadelung beschrieben: Wenn, dann wurde „neben“ Akupunkturpunkte gestochen, was sich mittlerweile eben nicht als „unspezifisch“ herausgestellt hat.

Bei nur zwei Studien gab es ein längeres Follow-up [3, 14], ansonsten fehlen Hinweise auf eine Langzeitwirkung der Akupunktur bei erhöhtem/hohem Blutdruck. Die Studienergebnisse lassen daher auch keine Aussagen bezüglich einer klinischen Relevanz zu.

Prinzipiell konnte zwar gezeigt werden, dass Akupunktur bei Individuen mit einem erhöhten Blutdruck zu einer kurzfristigen Senkung des Blutdrucks führen kann, wie eine Langzeitwirkung zu erzielen wäre, war bislang nicht Thema der Forschung.

3.5.2.2.1 Inhalte und Techniken der Akupunkturbehandlung

Folgende Akupunkturpunkte/-areale tauchen in den Studien häufiger auf und zeigen eine gewisse Systematik: Punkte des Meridians Dickdarm (4, 11), Blase (15-23), Magen (36, 40), Leber (2, 3), Gallenblase (20), Pericard (5, 6), Ren (4, 6, 12), Milz (6) usf.

Die drei in den Reviews und Meta Analysen genannten hochwertigen Studien [3, 14, 19] sowie eine Studie im Review über Moxibustion [7] zeigen einen Blutdruckabfall in Kombination mit Blutdruckmedikamenten, d.h. dass Akupunktur/Moxibustion wirkungsvoll supportiv eingesetzt wurde. Weiterhin gibt es zwei Studien, bei denen der mittlere oder systolische Blutdruck nach körperlicher Anstrengung mit Verum- signifikant niedriger war als mit Sham-Akupunktur [2, 11]. In einem RCT aus 2012 unterschied sich die nächtliche Senkung des Diastolischen Blutdrucks bei einem milder Hypertonie signifikant von den Sham-Werten [6].

3.5.2.2.2 Übertragung der Ergebnisse auf das hausärztliche Setting

Nach heutigem Kenntnisstand kann eine standardmäßige Anwendung von Akupunktur zur Senkung des Blutdrucks in der Hausarztpraxis nicht empfohlen werden. Es gibt zwar deutliche Hinweise, dass Akupunktur den Blutdruck beeinflussen kann, es fehlen aber größer angelegte Studien mit Ausrichtung auf klinische Relevanz.

Tabelle 1: Systematische Reviews und Übersichtsarbeiten

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
[8] Kim (a) 2010; OQAQ= 27	1980-2008 20 Studien RCT (n=1528) Hohe Qualität = 3 (n=393) Niedrige Qualität = 17	1. Wirksamkeit von A. bei Blut- hochdruck (Studiendesigns: AHD vs SAHD, A vs SA A vs HD ACK vs HD ACKHD vs CKHD A + Bewegung vs Bewe- gung) 2. Wirksamkeit von A. + Chinesi- schen Kräutern bei Bluthoch- druck	<p>1. BP Gesamteffekt Senkung bei allen A.gruppen. signifikant > Kontrollen: SBP: MD -4,23mmHg, 95%CI random -6,47 bis -1,99 DBP: MD -2,53mmHg, 95%CI random -3,99 bis -</p> <p>1,08</p> <p>BP Gesamtänderungswerte bei allen A.gruppen signifikant > Kontrollen: SBP: MD -5,98mmHg, 95%CI random -9,48 bis -2,47 DBP: MD -3,95mmHg, 95%CI random -5,19 bis -</p> <p>2,72</p> <p>Studien hoher Qualität: 2 Studien: BP Senkung bei AHD Gruppen signifikant > SAHD Gruppen SBP: MD -5,72mmHg, 95%CI random -8,77 bis -2,68 DBP: MD -2,80mmHg, 95%CI random -5,07 bis -</p> <p>0,54</p> <p>BP Änderungswerte bei AHD Gruppen signifikant > SAHD Gruppen SBP: MD -8,38mmHg, 95%CI random -9,16 bis -7,6 DBP: MD -4,54mmHg, 95%CI random -5,08 bis -4,0</p> <p>1 Studie kontrollierte BP 3 Wo nach Akupunktur: A vs SA n.s., BP in beiden Gruppen s. gesunken</p> <p>Studien niederer Qualität: 5 Subgruppen je nach Studiendesign: BP-Senkung in zwei Subgruppen signifikant: AHD vs HD und ACKHD vs CKHD BP-Senkung nicht signifikant in 3 Subgruppen: A vs SA, A vs HD, A + Bewegung vs Bewegung</p> <p>2. Studien mit Akupunktur und Chinesischen Kräutern (alle niedr. Qualität): BP Gesamteffekt bei A.gruppen signifikant > Kontrollen SBP: MD -6,46mmHg, 95%CI random -8,04 bis -4,87 DBP: MD -3,07mmHg, 95%CI random -4,17 bis -</p> <p>1,96</p> <p>Heterogenität n.s.</p>

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
			<p><u>Zusammenfassung:</u> Nur 3 Studien guter Qualität. Zwei der Studien vergleichen HD mit Verum und Sham Akupunktur. Signifikante Blutdrucksenkung in Verum Gruppen nach Studienende wurden erzielt.</p> <p>Die dritte Studie misst erst 3 Wochen nach Akupunkturende, ohne signifikante Unterschiede zwischen Verum und Sham Akupunktur.</p> <p>Eine der beiden ersten Studien hat 3 und 6 Mo follow-up, Verum und Sham-Gruppenunterschiede sind dann nicht mehr signifikant.</p>
[7] Kim (b) 2010	-2010 4 RCT s (n= 181)	Beurteilung der Evidenz beim Gebrauch der Moxibustion zur Behandlung von Bluthochdruck Studiendesign: Moxa vs HD, MoxaHD vs HD, Moxa vs keine Behandlung	<p>Moxa vs HD: 2 Studien: keine Signifikanz zwischen den Gruppen.</p> <p>MoxaHD vs HD: 1 Studie: SBP/DBP s. Senkung MoxaHD > HD, nach einmaligem Moxen und 50 T HD Einnahme</p> <p>Moxa vs keine Behandlung: 1 Studie: direkt nach Anwendung zeigte SBP s. Senkung Moxa > keine Behandlung</p> <p><u>Zusammenfassung:</u> Moxibustion alleine erzielte keine signifikanten BP Senkungen, Moxa in Kombination mit HD hat in einer Studie eine signifikante Senkung gezeigt. Keine Follow-ups</p>
[10] Lee 2009 OQAQ =27	-2007 11 Studien RCT (Meta-Analyse =3) (n=847)	Wirksamkeit von A. bei Bluthochdruck Studiendesigns: A vs SA A vs HD AHD vs HD A+ Lebensstilinterv. vs Lebensstilintervention	<p>Zum Teil dieselben Studien wie Kim (a) 2010, Metaanalyse mit denselben Studien, die Kim 2010 als „hohe Qualität“ eingestuft hat. Selbe Ergebnisse.</p> <p>Restliche Studien: 4 testeten A vs HD: A Gruppen: SBP -21 bis -35mmHG, DBP -9 bis -16mmHG HD Gruppen: SBP -20 bis -35 mmHG, DBP -11 bis -15mmHG</p> <p>2 Studien: AHD vs HD: n.s. A vs Lifestyle: A Gruppe SBP s., DBP n.s.</p> <p><u>Zusammenfassung:</u> Dieselben 3 Studien wie in Kim (a) wurden untersucht. Sieben weitere Studien wurden nur systematisch zusammengefasst, BP Senkungen n.s.</p>
[16] Nahas 2008 OQAQ=15	1966-2008 A Studien = 3 RCT (n= 393)	CAM Interventionen zur Blutdrucksenkung: Schokolade, Q10, Melatonin, Vitamin D, Mind-Body Medizin, Akupunktur	Die drei A Studien sind dieselben wie die 3 Qualitätsstudien bei Kim (a) 2010. Keine weiteren Berechnungen angestellt.
[18] Ren 2000 OQAQ=16	1966-1998 Blutdruckstudien = 13	Wirksamkeit von A. bei Bluthochdruck und Apoplex	Schlechte Datenlage. Für A bei Bluthochdruck wurden nur 1 RCT und zwei Kontrollierte Studien gefunden. Keine Berechnungen. Ergebnisse der kontrollierten Studien: Keine Evidenz, dass A effektiver als HD oder SA.

Autor; Jahr, Qua- lität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Verhaltensbezogene Outcomes
	1 RCT (n=10), 2 CT, 3 Kohorten- studien, 6 Case Series		

* OQAQ = Quality assessment tool for systematic reviews and meta-analyses [31]

Tabelle 2: Einzelstudien

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeit-raum	Intervention	Outcomes
[6] Kim 2012 Korea	n= 33 Intervention n=17, Kontrolle n=16 Bluthochdruck Stufe1 keine HD 18-70 Jahre 8 Wochen/ 2x/Wo	Akupunktur vs Sham Akupunktur, RCT, single-blind	<ol style="list-style-type: none"> BPsenkungsniveau nachts gemäß 24 Std. Messung: DBP: prä vs post: A: 5.21±10,19 vs 10,20 ±7,56 mmHg, p=0,038, SA n.s. post: A > SA: p= 0,041 SBP senkung n.s. Durchschnittliche nächtliche BP-Senkung: DBP: A > SA: p= 0,041 SBP n.s. Durchschnittliche BP-Werte Tag, Nacht: n.s. Änderungen <p><u>Zusammenfassung:</u> Signifikante nächtliche BP Senkung in Verum-Gruppe. Aber auffällige Baseline Differenzen und ungleicher Drop-out.</p>
[2] Carpenter 2010 USA	n=12 Gesunde, 25-45 Jahre 2 Wochen/2x	Akupunktur vs Sham Akupunktur nach isometrischer Übung, Cross-over, single-blind Messzeitpunkte: <ol style="list-style-type: none"> nach 15 Min. Ruhephase nach 3 Min. isometrischer Übung (Faustballen) Nadeln setzen <ol style="list-style-type: none"> wieder nach 15 Min. Ruhe wieder nach 3 Min. isometrische Übung 	Vergleich: Ruhewerte 1. vs 3. Isometrische Übung 2. vs 4. <ol style="list-style-type: none"> EKG: Ruhewerte 1. vs 3.: SBP in A-gruppe 4±2 vs 2,2±1,8, p<0,05 SA: keine Änderung A > SA, p < 0,05 DBP n.s. Isometrische Übung 2. vs 4.: n.s. BP: Ruhewerte 1. vs 3.: SBP in A-gruppe 114±4 vs 108±3mmHG, p<0,05 A > SA, p < 0,05 DBP n.s. Isometrische Übung 2. vs 4.: A > SA, p < 0,05 Atemfrequenz n.s. HR n.s. <p><u>Zusammenfassung:</u> SBP Werte in der Verum-Gruppe signifikant niedriger sowohl in Ruhe also auch bei isometrischer Übung.</p>
[17] Park 2010	n= 15 Bluthochdruck + HD	Akupunktur vs Sham Akupunktur in Ruhe, cross-over, single-blind	Veränderung FMD und BP

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeit-raum	Intervention	Outcomes
Korea	55,3±9,8 Jahre, nüchtern 4 Wochen/4 x	Messzeitpunkte: 1. nach 10 Min. Ruhephase 7 Min. FMD (17 Min.) 2. nach 15 Min. Ruhe BP (32 Min.) Nadelung 3. nach 15 Minuten Ruhe BP (47 Min.) Entnadelung 4. FMD 7 Min. (54 Min)	FMD: Erweiterung A > SA p <0,05 BP n.s. <u>Zusammenfassung:</u> Messungen nur in Ruhe. Keine signifikanten BP Änderungen.
[20] Zhang 2009 USA	n=27 Intervention n=13, Kontrolle n=14. Gesunde und bis Stufe 2 25±5 Jahre 5 Wochen/2x/Wo	Elektroakupunktur vs Sham Akupunktur	BP Senkung A-Gruppe: SBP: prä vs post: 117,8±4,2 vs 110,1±5,8mmHg, p<0,05 DBP: prä vs post: 78,1±45,0 vs 74,8±4,3mmHg, p>0,05 SA-Gruppe: n.s. A vs SA n.s. <u>Zusammenfassung:</u> Messungen nur in Ruhe und mit Gesunden. Keine Signifikanz.
[11] Li 2004 USA	n= 24 Gesunde, 19-54 Jahre 4 Wochen/ 1/Wo	Ergometertraining + Elektroakupunktur vs Ergometertraining randomized crossover Weitere Messungen an Respondern	Einfluss der Elektroakupunktur auf BP, HR, EKG SBP: Training + Elektroa > Training, p < 0,05 DBP: n.s. Mittlerer BP: Training + Elektroa > Training, p < 0,05 RPP Höchstbelastung: Training +Elektroa > Training, p< 0,05 <u>Zusammenfassung:</u> BP blieb in der Ergometer+Akupunkturgruppe signifikant niedriger.
[5] Jiang 2003 China	n=60 n=30 Intervention 56±10,3 Jahre, 3 Wochen/6x/Wo n=30 Kontrolle 57,5±9,9Jahre, 20 Tage	Magnetnadelakupunktur + ACE Hemmer vs ACE Hemmer, RCT	BP, Endothelin-1 Endothelin-1: Senkung prä – post A Gruppe signifikant, p < 0,05 SBP und DBP Änderungen: A+ACE-Hemmer vs ACE-Hemmer n.s.

Autor; Jahr, Land;	Population; Zeitraum	Intervention	Outcomes
	Bluthochdruck Stufe 1-3		
[1] Boutouyrie 2001 Frankreich	2 Studien 1. n=19, 45±4 Jahre, akupunkturerfahren, verschied. Symptome (Rücken-, Kopfschmerz, Verdauungsstörung, Ängstlichkeit) 2. n= 8 Gesunde, akupunkturnaiv	Studie 1+2: Akupunktur vs Sham Akupunktur, RCT	BP, Durchmesser messung rechte Radialarterie, Puls linke Radialarterie, HR Studie 1: Durchmesser: A > SA, s. vergrößert, p < 0,01 BP: A vs SA n.s. Puls: A vs SA n.s. Studie 2: Keine Signifikanzen Zusammenfassung: Der Blutdruck änderte sich n.s.
[9] Kraft 2000 Deutschland	n=14 Frauen mit menopausalen Symptomen milde Hypertonie 50±4,6 Jahre Keine HD 2 Zyklen à 6 Wochen/2x/Wo	Akupunktur vs Sham Akupunktur Randomisierte crossover Studie	BP per 24 Std. Messung Weder direkt nach A Behandlung noch nach Akupunkturzyklus gab es Signifikanzen.
[4] Haker 2000 Dänemark	n=12 Gesunde, 34,4 Jahre 3 Sitzungen	Akupunktur (Daumenmuskel) vs Ohrakupunktur vs Sham Akupunktur Randomisierte crossover Studie	EKG, BP, HR HR: signifikante Abnahme nach Daumenakupunktur BP: keine Veränderungen

A = Akupunktur

SA = Sham- Akupunktur

AHD = Akupunktur und Blutdruckmedikamente (hypertensive drugs)

SAHD = Shamakupunktur und Blutdruckmedikamente

CK = Chinesische Kräuter

CKHD = Chinesische Kräuter und Blutdruckmedikamente

BP = Blutdruck

MD = Mittlere Differenz
CI = Konfidenzintervall
DBP = Diastolischer Blutdruck
SBP = Systolischer Blutdruck
s. = signifikant
n.s. = nicht signifikant
 χ^2 = Cochran's Q test
 I^2 = Quantität
vs = versus
Wo = Woche
Mo = Monat
T = Tag
CAM = Komplementäre und Alternative Medizin
RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie
CT = Kontrollierte Studie
Std. = Stunden
FMD = Flussmedierte Dilatation
BAD = Basal radial artery diameter
HR = Herz Rate
RPP = Rate pressure product
MSNA = muscle sympathetic nerve activity

Recherche

4. PubMed

#1

Search ("blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[tiab] AND "pressure"[tiab]) OR "blood pressure"[tiab] OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR ("blood"[tiab] AND "pressure"[tiab] AND "determination"[tiab]) OR "blood pressure determination"[tiab] OR ("blood"[tiab] AND "pres-sure"[tiab]) OR "blood pressure"[tiab] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR ("arterial"[tiab] AND "pressure"[tiab]) OR "arterial pressure"[tiab] OR ("blood"[tiab] AND "pressure"[tiab]))

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Guideline; Practice Guideline; Systematic Reviews; Validation Studies; Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial; Humans 80814

#2

Search (("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[tiab])

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Guideline; Practice Guideline; Systematic Reviews; Validation Studies; Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial; Humans 55427

#3

Search ("acupuncture"[MeSH Terms] OR "acupuncture"[tiab] OR "acupuncture therapy"[MeSH Terms] OR ("acupuncture"[tiab] AND "therapy"[tiab]) OR "acupuncture therapy"[tiab])

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Guideline; Practice Guideline; Systematic Reviews; Validation Studies; Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial; Humans 4815

#4

Search (#1) OR #2

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Guideline; Practice Guideline; Systematic Reviews; Validation Studies; Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial; Humans 108250

#5

Search (#3) AND #4

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Guideline; Practice Guideline; Systematic Reviews; Validation Studies; Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial; Humans 204

5. Cochrane Library

#1

"blood pressure":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

40349

#2

hypertension:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

24235

#3

MeSH descriptor: [Blood Pressure] explode all trees

21682

#4

MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees

12993

#5

Enter terms for search #1 or #2 or #3 or #4#1 or #2 or #3 or #4

51053

#6

"acupuncture":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials (Word variations have been searched)

5428

#7

MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees

132

#8

Enter terms for search #6 or #7

5453

#9

Enter terms for search #5 and #8

162

224

6. Scopus

1

(TITLE-ABS-KEY(acupuncture) AND TITLE-ABS-KEY(hypertension OR (blood pressure))) AND DOC-TYPE(ar OR re)

1,008

2

(TITLE-ABS-KEY(clinical trial) OR TITLE-ABS-KEY(controlled clinical trial) OR TITLE-ABS-KEY(randomized controlled trial) OR TITLE-ABS-KEY(meta-analysis) OR TITLE-ABS-KEY(systematic review))

1,305,970

3

((TITLE-ABS-KEY(acupuncture) AND TITLE-ABS-KEY(hypertension OR (blood pressure))) AND DOC-TYPE(ar OR re)) AND ((TITLE-ABS-KEY(clinical trial) OR TITLE-ABS-KEY(controlled clinical trial) OR TITLE-ABS-KEY(randomized controlled trial) OR TITLE-ABS-KEY(meta-analysis) OR TITLE-ABS-KEY(systematic review)))

319

3.5.3 Literatur

1. Boutouyrie P, Corvisier R, Azizi M, Lemoine D, Laloux B, Hallouin M, Laurent S (2001) Effects of acupuncture on radial artery hemodynamics: controlled trials in sensitized and naive subjects American journal of physiology Heart and circulatory physiology 280: H628-633
2. Carpenter RJ, Dillard J, Zion AS, Gates GJ, Bartels MN, Downey JA, De Meersman RE (2010) The acute effects of acupuncture upon autonomic balance in healthy subjects Am J Chin Med 38: 839-847
3. Flachskampf FA, Gallasch J, Gefeller O, Gan J, Mao J, Pfahlberg AB, Wortmann A, Klinghammer L, Pflederer W, Daniel WG (2007) Randomized trial of acupuncture to lower blood pressure Circulation 115: 3121-3129
4. Haker E, Egekvist H, Bjerring P (2000) Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects Journal of the autonomic nervous system 79: 52-59

5. Jiang X (2003) Effects of magnetic needle acupuncture on blood pressure and plasma ET-1 level in the patient of hypertension *J Tradit Chin Med* 23: 290-291
6. Kim HM, Cho SY, Park SU, Sohn IS, Jung WS, Moon SK, Park JM, Ko CN, Cho KH (2012) Can acupuncture affect the circadian rhythm of blood pressure? A randomized, double-blind, controlled trial *Journal of alternative and complementary medicine* 18: 918-923
7. Kim JI, Choi JY, Lee H, Lee MS, Ernst E (2010) Moxibustion for hypertension: a systematic review *BMC Cardiovasc Disord* 10: 33
8. Kim LW, Zhu J (2010) Acupuncture for essential hypertension *Alternative therapies in health and medicine* 16: 18-29
9. Kraft K (2000) Treatment of arterial hypertension with acupuncture: A single-blind, randomized, place-controlled pilot study and meta-analysis. In: Editor (ed)^(eds) Book Treatment of arterial hypertension with acupuncture: A single-blind, randomized, place-controlled pilot study and meta-analysis, City, pp. 16-21.
10. Lee H, Kim SY, Park J, Kim YJ, Lee H, Park HJ (2009) Acupuncture for lowering blood pressure: systematic review and meta-analysis *Am J Hypertens* 22: 122-128
11. Li P, Ayannusi O, Reid C, Longhurst JC (2004) Inhibitory effect of electroacupuncture (EA) on the pressor response induced by exercise stress *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 14: 182-188
12. Linde K, Niemann K, Meissner K (2010) Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos? A re-analysis of data from the Cochrane review on placebo effects *Forschende Komplementarmedizin* 17: 259-264
13. Linde K, Niemann K, Schneider A, Meissner K (2010) How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials *BMC medicine* 8: 75
14. Macklin EA, Wayne PM, Kalish LA, Valaskatgis P, Thompson J, Pian-Smith MC, Zhang Q, Stevens S, Goertz C, Prineas RJ, Buczynski B, Zusman RM (2006) Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): results of a randomized, controlled clinical trial *Hypertension* 48: 838-845
15. Moffet HH (2009) Sham acupuncture may be as efficacious as true acupuncture: a systematic review of clinical trials *Journal of alternative and complementary medicine* 15: 213-216
16. Nahas R (2008) Complementary and alternative medicine approaches to blood pressure reduction: An evidence-based review *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 54: 1529-1533
17. Park JM, Shin AS, Park SU, Sohn IS, Jung WS, Moon SK (2010) The acute effect of acupuncture on endothelial dysfunction in patients with hypertension: a pilot,

- randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, NY) 16: 883-888
18. Ren YE (2000) Acupuncture in the treatment of hypertension and stroke *Acupuncture in Medicine* 18: 54-60
 19. Yin C, Seo B, Park HJ, Cho M, Jung W, Choue R, Kim C, Park HK, Lee H, Koh H (2007) Acupuncture, a promising adjunctive therapy for essential hypertension: a double-blind, randomized, controlled trial *Neurol Res* 29 Suppl 1: S98-103
 20. Zhang J, Ng D, Sau A (2009) Effects of electrical stimulation of acupuncture points on blood pressure *J Chiropr Med* 8: 9-14

3.6 Cholesterinsenkende Therapien

3.6.1 Fragestellung und systematische Literaturrecherche

Vorgehensweise:

- Zunächst wurden 10 Kernfragen formuliert
- Die Beantwortung der Fragen erfolgte zunächst durch vergleichende Analyse von relevanten in- und ausländischen Leitlinien. Die zusätzlich zur Leitlinie der hessischen Hausärzte (2011)² entsprechend der Analyse von Ferket et al.³ gewählten Leitlinien wurden in den Ursprungstext eingearbeitet und entsprechend der inzwischen aktualisierten Guidelines (SIGN 2007⁴ und NICE 2010⁵ wurden von NICE 2014⁶ abgelöst; die DGK 2007⁷ und die ESC 2007⁸ von der ESC 2012⁹; die AHA Leitlinie wurde zur AHA/ACC 2013¹⁰; neu hinzu kam auch die upgedatete Leitlinie der CCS von 2013¹¹ wegen der Relevanz für den deutschen Bereich die der AKdÄ¹² von 2012). Dieses Vorgehen war erforderlich, weil im Bereich der Lipidtherapie in den letzten 3 Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden hat.
- Parallel dazu wurde eine systematische Recherche in Pubmed bzw. in der Cochrane-Database vorgenommen und die dabei aufgefundenen Studien und Metaanalysen untersucht.
- Schließlich wurden weitere Quellen aus Literaturhinweise der Leitlinien, Querverweisen in Pubmed und in Reviews bzw. Literaturverzeichnissen der Artikel in die Betrachtung aufgenommen bis zum Stand Dezember 2014.

Fragestellungen:

1. Diagnostik Cholesterin / Lipide
2. Therapie-Indikationen und Schwellen

² Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie: Kardiovaskuläre Prävention; 2011.

³ Ferket BS, Colkese EB, Visser JJ. Systematic Review of Guidelines on Cardiovascular Risk Assessment - Which Recommendations Should Clinicians Follow for a Cardiovascular Health Check? Arch Intern Med. 2010;170(1):27-40

⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease, Vol 97; 2013.

⁵ Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67; 2008.

⁶ Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2014 Jul 17;349:g4356. doi: 10.1136/bmj.g4356.

⁷ http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_Risikoadjustierte_Praevention.pdf (accessed August 19, 2013).

⁸ Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. European heart journal. 2007;28:2375-414.

⁹ Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Atherosclerosis. 2012 Jul;223(1):1-68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.007. Epub 2012 May 14.

¹⁰ Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a. Epub 2013 Nov 12.

¹¹ Diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of CVD. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol. 2013 Feb;29(2):151-67. doi: 10.1016/j.cjca.2012.11.032. <http://www.onlinecic.ca/article/S0828-282X%2B12%2901510-3/pdf>

¹² Höffler D, Lasek R, Niebling W, et al., Fettstoffwechselstörungen - Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 3. Auflage 2012 Arzneiverordnung in der Praxis, Band 39. Sonderheft 1 Mai 2012

3. Effekte von Statinen auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
4. Effekte von Fibraten auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
5. Effekte von Ezetimib auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
6. Effekte von Nikotinsäure/Niacin auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
7. Effekte von Anionenaustauschern auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
8. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention
9. Kombination von Lipidsenkern
10. Indikationen zur Überweisung

Systematische Literaturrecherche:

Guidelines, Metaanalysen, systematische Reviews und randomisiert - kontrollierte Studien in MEDLINE (PubMed), und Cochrane Library für den Zeitraum von letzten 10 Jahren bis zum Stichtag (10.12.2014)

Filters: Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Practice Guideline; Humans; English or German, Abstract available

PubMed Suche am 10.12.2014

(((((("lipid lowering drug"[Title/Abstract]) OR "lipid lowering medication"[Title/Abstract]) OR "statin"[Title/Abstract]) OR "fibrate"[Title/Abstract]) OR "hydroxymethylglutaryl coa reductase inhibitor"[Title/Abstract]) OR "niacin"[Title/Abstract] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang]))) OR (((("nicotinic acid"[Title/Abstract]) OR "ezetimibe"[Title/Abstract]) OR "colestipol"[Title/Abstract]) OR "cholestyramine"[Title/Abstract]) OR "sitosterol"[Title/Abstract])) AND (((("cardiovascular mortality"[Title/Abstract]) OR "cardiovascular event"[Title/Abstract]) OR "myocardial infarct"[Title/Abstract]) OR "stroke"[Title/Abstract]) OR "cerebrovascular event"[Title/Abstract]) OR ("risk reduction"[Title/Abstract]))

Filters: Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review, Guideline, Controlled Clinical Trial, Abstract, 10 years, Humans, English, German

Processes (Technologies)/ Interventions		Evaluation / Outcomes
Lipid lowering (title or abstract) OR Statin (title or abstract) OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor (title or abstract) OR Fibrate (title or abstract) OR Niacin (title or abstract) OR Nicotinic acid (title or abstract) OR Ezetimibe (title or abstract) OR Colestipol (title or abstract) OR	A N D	Cardiovascular mortality (title or abstract) OR Cardiovascular event (title or abstract) OR myocardial infarction (title or abstract) OR Stroke (title or abstract) OR Risk reduction (title or abstract)

Cholestyramine (title or abstract) OR Sitosterol (title or abstract)		
--	--	--

Suche in Cochrane Database 2015_01_07

Current search:

- „lipid lowering trials“
- „Heart & circulation“

Search results: 556

Relevant titles => abstracts: 12

Relevant abstracts => full text: 6 (systematic reviews) ^{13 14 15 16 17 18}

Tabelle: Ein-und Ausschlusskriterien für Cochrane- und Pubmed-Suche

Einschlusskriterien (E)	
E1	Population: Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankung (=Primärprävention)
E2	Outcome: kardiovaskuläre Ereignisse / Mortalität
E3	Outcome: Report UAW
E4	RCT
E5	Guideline
E6	Metaanalysen, systematische Reviews
Ausschlusskriterien (A)	
A1	Studien oder Metaanalysen zur Sekundärprävention nach Infarkt oder Insult
A2	Reine Kasuistiken
A3	Studien mit anderen klinischen Endpunkten
A4	Reine Vergleiche zwischen verschiedenen Interventionen
A5	Reine Prävalenz-/Inzidenz-Studien
A6	Studien zu stark selektierten Patientenkollektiven
A7	Studien ohne Untersuchung eines o.g. klinischen Endpunktes
A8	Vergleichs-Studien zwischen verschiedenen epidemiologischen Registern
A9	Untersuchung weiterer Risikofaktoren

¹³ Taylor F, Huffman MD, Macedo A, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5

¹⁴ Liu ZL, Liu JP, Zhang AL, Wu Q, Ruan Y, Lewith G, Visconte D. Chinese herbal medicines for hypercholesterolemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD008305. DOI: 10.1002/14651858.CD008305.pub2

¹⁵ Qin Y, Niu K, Zeng Y, Liu P, Yi L, Zhang T, Zhang Q, Zhu J, Mi M. Isoflavones for hypercholesterolaemia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD009518. DOI: 10.1002/14651858.CD009518.pub2

¹⁶ Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD003335. DOI: 10.1002/14651858.CD003335.pub3

¹⁷ Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD010405. DOI: 10.1002/14651858.CD010405.pub2

¹⁸ Hartley L, Flowers N, Holmes J, Clarke A, Stranges S, Hooper L, Rees K. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD009934. DOI: 10.1002/14651858.CD009934.pub2

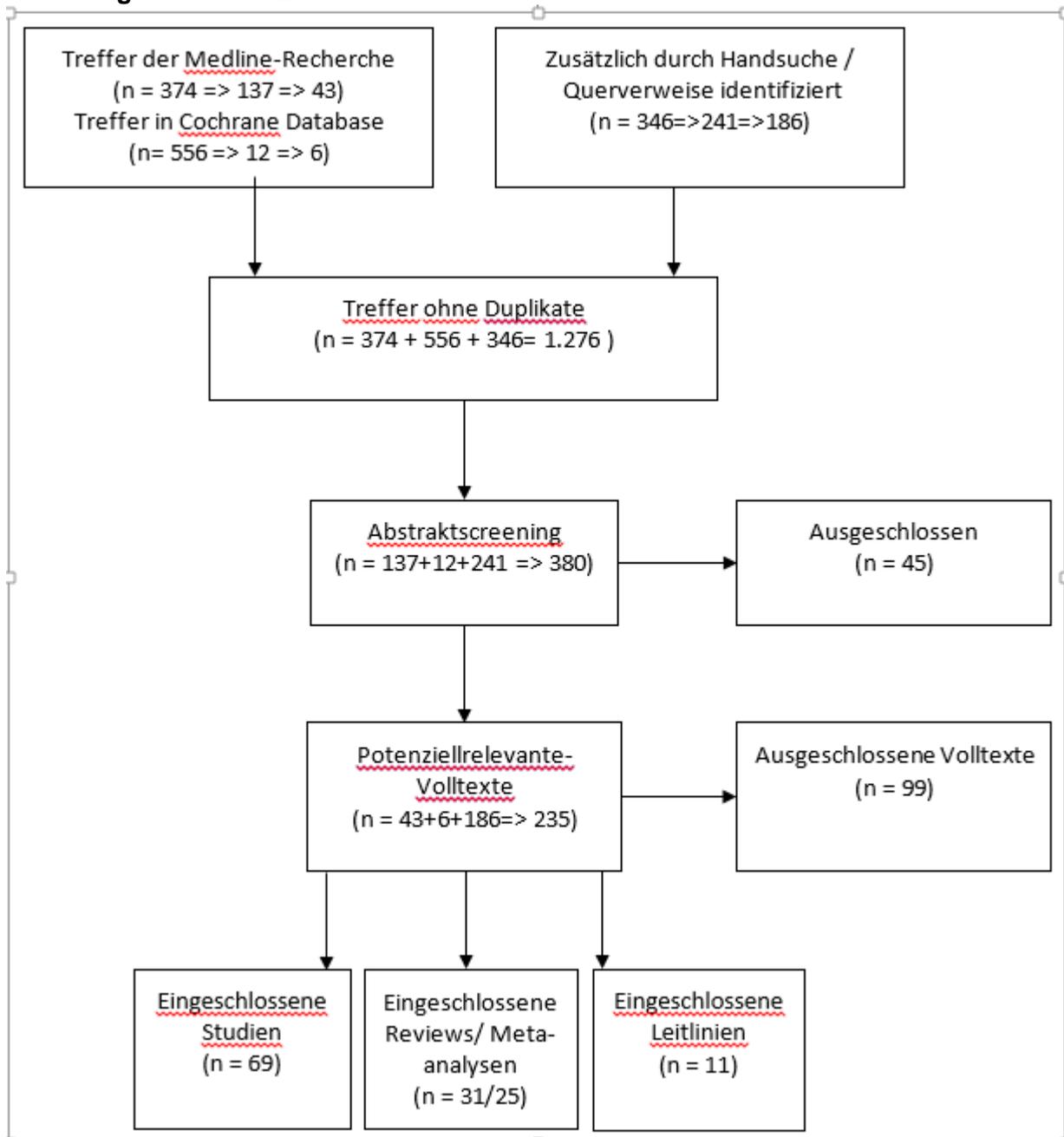
3.6.2 Ergebnisse

3.6.2.1 Suche

Es wurden insgesamt 69 Studien, 31 Reviews, 25 Meta-Analysen und 11 Leitlinien eingeschlossen. (Beschränkung der Reviews, Metaanalysen und Leitlinien auf die jeweils aktuellste Version bzw. Publikation in den letzten 10 Jahren = 2004-2014).

Diese waren hinsichtlich ihres methodischen Vorgehens und der Qualität heterogen.

Abbildung: Flowchart Literaturrecherche



3.6.2.2 Zusammenfassende Ergebnisse

3.6.2.2.1 Zu 1. Diagnostik Cholesterin / Lipide

3.6.2.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad B*	Vor Beginn einer Cholesterin-senkenden Behandlung sollten sekundäre Hyperlipoproteinämien ausgeschlossen werden.
Level of evidence IV	Leitlinienkonsens: NICE 2010, NICE 2014, AKDAE 2012, ESC 2012(61–63) AHA/ACC 2013,
Hessen 2011	-
ESC 2012	The presence of dyslipidaemias secondary to other conditions must be excluded before beginning treatment, especially with drugs, as often the treatment of underlying disease improves hyperlipidaemia and no other antilipaemic therapy is necessary. This is particularly true for hypothyroidism. Secondary dyslipidaemias can also be caused by alcohol abuse, diabetes, Cushing's syndrome, diseases of the liver and kidneys, and several drugs (e.g. corticosteroids, isotretinoin and etretinate, cyclosporin).
CCS 2013	-
AHA / ACC 2013	Individuals with secondary causes of hyperlipidemia were excluded from RCTs reviewed. Triglycerides >500 mg/dL were an exclusion criteria for almost all RCTs. Therefore, ruling out secondary causes is necessary to avoid inappropriate statin therapy.Individuals with LDL-C ≥190 mg/dL or triglycerides ≥500 mg/dL should be evaluated for secondary causes of hyperlipidemia: <u>Elevated LDL-C:</u> diet with saturated trans fats, weight gain, anorexia, diuretics, cyclosporine, glucocorticoids, amiodarone, biliary obstruction, nephrotic syndrome, hypothyroidism, obesity, pregnancy <u>Elevated triglycerides:</u> weight gain, very low-fat diets, high intake of refined carbohydrates, excessive alcohol intake, oral estrogens, glucocorticoids, bile acid sequestrants, protease inhibitors, retinoic acid, anabolic steroids, sirolimus, raloxifene, tamoxifene, beta blockers (not carvedilol), thiazides, nephrotic syndrome, chronic renal failure, lipodystrophies, poorly controlled diabetes, hypothyroidism, obesity, pregnancy ^{19 20} GRADE B / COR I / LOE B
NICE 2014	1.3.6 Exclude possible common secondary causes of dyslipidaemia (such as excess alcohol, uncontrolled diabetes, hypothyroidism, liver disease and nephrotic syndrome) before referring for specialist review. [new 2014]
AKdÄ 2012	Therapierrelevante Klassifikationen sekundärer Hyperlipidämien: Kontraindikation für die medikamentöse lipidsenkende Behandlung • Schwangerschaft Eingeschränkte Indikation zur medikamentösen lipidsenkenden Behandlung • Alkoholabusus • durch Medikamenteneinnahme verursachte Hyperlipidämie • Lebererkrankungen Medikamentöse lipidsenkende Behandlung kommt unter genauer Wirksamkeits- und Verträglichkeitsüberwachung in Betracht • Diabetes mellitus Typ 2 (Sekundärprävention, Primärprävention bei kardiovaskulärem Risiko ≥ 20 % für 10 Jahre) • chronische Nierenerkrankungen

¹⁹ Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2012;97:2969–89.

²⁰ Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123:2292–333.

3.6.2.2.2 Zu 2. Therapie-Indikationen und Schwellen

Tabelle 4.2.2.2A - Leitlinienanalyse

3.6.2.2	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem absoluten Risiko über 20% für kardiovaskuläre Ereignisse in 10 Jahren sollte cholesterinsenkende Therapie (primär: Statine) angeboten werden.
Level of evidence T Ia	<u>Leitlinienkonsens</u> : NICE 2010, SIGN 2007, WHO 2007, DKG 2007, Hessen 2011, AkdÄ 2012 (62, 64–67) <u>Richtlinien AMR Anlage III (68)</u> ²¹ <u>Metaanalysen</u> : CTT 2012 ²² , Taylor 2013 ²³ (69, 70)
Hessen 2011	Lipidsenkung (bei 10-Jahres-Gesamtrisiko für Gefäßereignisse nach arriba© >20%): Simvastatin oder Pravastatin 20-40 mg/d {A} –auch unabhängig von Lipidwerten. Bei Statinunverträglichkeit gibt es keine gleichwertigen Alternativen, ggf. Fibrat. {B} ... Aktuelle Meta-Analysen und Reviews [221 ²⁴ , 258 ²⁵] zeigen nur einen begrenzten Nutzen der Statintherapie in der Primärprävention, jedoch fehlen noch Daten zur Langzeitwirkung. Bei Patienten mit isolierter Cholesterinerhöhung muss anhand des kardiovaskulären Risikos individuell über eine Statintherapie entschieden werden {C} (in den Arzneimittel-Richtlinien vom 1.4.2009 wird eine GKV-Rezeptierung nur ab einem kardiovaskulären Risiko >20% in 10 Jahren gestattet).
ESC 2012	The highest priority for treatment are patients with CVD irrespective of their lipid levels. 484 SCORE > 10% or very high risk: LDL-cholesterol goal <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) or a >50% LDL cholesterol reduction when the target level cannot be reached.
CCS 2013	We recommend that high risk be defined in subjects who have clinical atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm, or an adjusted FRS of >20% (Strong Recommendation, High-Quality Evidence). We have also included diabetes of > 15 years duration and age older than 30 years, diabetes with age older than 40 years, or the presence of microvascular disease, high risk kidney disease, or high risk hypertension (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). We recommend a target LDL-C <2.0 mmol/L or >50% reduction of LDL-C for IR individuals in whom treatment is initiated (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). We recommend that apo B <0.80 g/L or non-HDL-C < 2.6 mmol/L be considered as alternative treatment targets for optimal risk reduction (Strong Recommendation, High-Quality Evidence).
AHA / ACC 2013	Adults 40 to 75 years of age with LDL-C 70 to 189 mg/dL, without <i>clinical</i> ASCVD (Clinical ASCVD includes acute coronary syndromes, history of MI, stable or unstable angina, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, or peripheral arterial disease presumed to be of atherosclerotic origin) or diabetes and an estimated 10-year ASCVD risk ≥7.5% should be treated with moderate- to high-intensity statin therapy. GRADE A / COR I / LOE A / ES 28, 34-36, 38, 42-44, 47, 49- 56, 76/ LIT - In adults with LDL-C <190 mg/dL who are not otherwise identified in a statin benefit group, or for whom after quantitative risk assessment a risk-based treatment decision is uncertain, additional factors may be considered ... (Primary LDL-C ≥160 mg/dL or other evidence of genetic hyperlipidemias, family history of premature ASCVD with onset <55 years of age in a first degree male relative or <65 years of age in a first degree female relative, high-sensitivity C-reactive protein >2 mg/L, CAC score ≥300 Agatston units or ≥75 percentile for age, sex, and ethnicity, ankle-brachial index <0.9, or elevated lifetime risk of ASCVD.) GRADE E / COR IIb / LOE C / ES - / LIT 11,13
NICE 2014	Offer atorvastatin 20 mg for the primary prevention of CVD to people who have a 10% or greater 10-year risk of developing CVD. Estimate the level of risk using the QRISK2 assessment tool. [new 2014] 1.3.20 Start statin treatment in people with CVD with atorvastatin 80 mg[6]. Use a lower dose of atorvastatin if any of the following apply: potential drug interactions / high risk of adverse effects patient preference. [new 2014] 1.3.21 Do not delay statin treatment in secondary prevention to manage modifiable risk factors. [2014] 1.3.24 Offer statin treatment for the primary prevention of CVD to adults with type 1

²¹ Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten, (2012).

²² Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-90.

²³ Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD004816.

²⁴ Ray KK, Seshasai SR, Erqou S et al Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31

²⁵ Taylor F, Ward K, Moore THM et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Library* 2011, Issue 1.

	<p>diabetes who: are older than 40 years or have had diabetes for more than 10 years or have established nephropathy or have other CVD risk factors. [new 2014]</p> <p>1.3.25 Start treatment for adults with type 1 diabetes with atorvastatin 20 mg. [new 2014]</p> <p>Long-term glycaemic control is associated with better outcomes but no trial has investigated the efficacy of statin therapy or other LDL-cholesterol-lowering therapies exclusively in people with type 1 diabetes.</p> <p>1.3.26 Offer atorvastatin 20 mg for the primary prevention of CVD to people with type 2 diabetes who have a 10% or greater 10-year risk of developing CVD. Estimate the level of risk using the QRISK2 assessment tool. [new 2014]</p> <p>1.3.27 Offer atorvastatin 20 mg for the primary or secondary prevention of CVD to people with CKD[7]. Increase the dose if a greater than 40% reduction in non-HDL cholesterol is not achieved (see recommendation 1.3.28) and eGFR is 30 ml/min/1.73 m² or more. Agree the use of higher doses with a renal specialist if eGFR is less than 30 ml/min/ 1.73 m². [new 2014]</p>
AKdÄ 2012	<p>Bei Patienten ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ergibt sich eine definitive Indikation zur lipidsenkenden Pharmakotherapie bei einem individuellen absoluten kardio-vaskulären Risiko von $\geq 20\%$, in den nächsten zehn Jahren ein Ereignis zu erleiden.</p> <p>Das Risiko kann mit entsprechenden Risikokalkulatoren abgeschätzt werden.</p> <p>Insbesondere bei knapp unter dieser Interventionsschwelle liegenden Ergebnissen sollten zur individuellen Bewertung weitere potentielle Risikofaktoren einbezogen werden, die eventuell im jeweiligen Risikokalkulator nicht eingeschlossen sind, wie z. B. Diabetes mellitus, BMI (42) bzw. abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), ethnische Zugehörigkeit und sozioökonomischer Status, weitere Erkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz. (NICE 2008)</p>

Tabelle 4.2.2B zu relevanten Metaanalysen

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Einschluss- kriterien	Outcomes
CTT 2012	<p>27 RCT</p> <p><u>Statin vs Control</u></p> <p>22 RCT 134.537 Pat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEGA • JUPITER • AFCAPS/ TexCAPS • ASCOT-LLA • WOSCOPS • GISSI-HF • ALERT • CARDS • ASPEN • ALLHAT-LLT • Post-CABAG • GISSI-P • HPS • LIPID • PROSPER • CORONA • CARE • ALLIANCE • LIPS • AURORA • SSSS • 4D <p><u>Statin more vs less</u></p> <p>5 RCT 39.612 Pat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SEARCH • A to Z • TNT • IDEAL • PROVE-IT 	<p>RCT mit IPD</p> <p>Primär- und Sekundärprävention</p>	<p>Reduction of LDL cholesterol with a statin reduced the risk of major vascular events (RR 0.79, 95% CI 0.77–0.81, per 1.0 mmol/L reduction), largely irrespective of age, sex, baseline LDL cholesterol or previous vascular disease, and of vascular and all-cause mortality.</p> <p>The proportional reduction in major vascular events was at least as big in the two lowest risk categories as in the higher risk categories (RR per 1.0 mmol/L reduction from lowest to highest risk: 0.62 [99% CI 0.47–0.81], 0.69 [99% CI 0.60–0.79], 0.79 [99% CI 0.74–0.85], 0.81 [99% CI 0.77–0.86], and 0.79 [99% CI 0.74–0.84]; trend p=0.04), which reflected significant reductions in these two lowest risk categories in major coronary events (RR 0.57, 99% CI 0.36–0.89, p=0.0012, and 0.61, 99% CI 0.50–0.74, p<0.0001) and in coronary revascularisations (RR 0.52, 99% CI 0.35–0.75, and 0.63, 99% CI 0.51–0.79; both p<0.0001).</p> <p>For stroke, the reduction in risk in participants with 5-year risk of major vascular events lower than 10% (RR per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction 0.76, 99% CI 0.61–0.95, p=0.0012) was also similar to that seen in higher risk categories (trend p=0.3).</p> <p>In participants without a history of vascular disease, statins reduced the risks of vascular (RR per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction 0.85, 95% CI 0.77–0.95) and all-cause mortality (RR 0.91, 95% CI 0.85–0.97), and the proportional reductions were similar by baseline risk.</p> <p>There was no evidence that reduction of LDL cholesterol with a statin increased cancer incidence (RR per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction 1.00, 95% CI 0.96–1.04), cancer mortality (RR 0.99, 95% CI 0.93–1.06), or other non-vascular mortality.</p>
Taylor 2013 1a	<p>1950 – 2011</p> <p>18 RCT 56.934 Pat.</p> <p>22 RCT 134.537 Pat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACAPS • MEGA • AFCAPS / TexCAPS • ASPEN • Bone 2007 • CAIUS • CARDS • CELL A • CELL B • CERDIA • Derosa 2003 • HYRIM • JUPITER • KAPS • METEOR • HPS • PHYLLIS • PREVEND-IT 	<p>RCT mit Statin versus Placebo / usual Care</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene • <10% CVD Pat. • > 1 Jahr Therapie • > 6/12 Follow-up 	<p>All-cause mortality was reduced by statins (OR 0.86, 95% CI 0.79 to 0.94); as was combined fatal and non-fatal CVD RR 0.75 (95% CI 0.70 to 0.81), combined fatal and non-fatal CHD events RR 0.73 (95% CI 0.67 to 0.80) and combined fatal and non-fatal stroke (RR 0.78, 95% CI 0.68 to 0.89).</p> <p>Reduction of revascularisation rates (RR 0.62, 95% CI 0.54 to 0.72) was also seen.</p> <p>Total cholesterol and LDL cholesterol were reduced in all trials but there was evidence of heterogeneity of effects.</p> <p>There was no evidence of any serious harm caused by statin prescription.</p>

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Einschluss- kriterien	Outcomes
	• WOSCOPS		

Tabelle 4.2.2.2C: Endpunkte der Statin-Therapie-Studien (Quelle: Taylor 2013 (69))

Statine	Mortalität gesamt	Kardiale Mortalität	Kardiale Ereig- nisse	Cerebrale Ereignisse	Kardiovasku- läre Ereignisse
Relatives Risiko (95% CI)	0.86 (0.79- 0.94)	0,82 (0.70-0,96)	0.73 (0.67- 0.80)	0.78 (0.68-0.89)	0.75 (0.70-0.81)
NNT bei 10% Ri- siko/10J	72 (48-168)	56 (34-250)	36 (32-50)	46 (32-92)	40 (34-68)
NNT bei 20% Ri- siko/10J	36 (24-84)	28 (17-125)	19 (16-25)	23 (16-46)	20 (17-34)
NNT bei 50% Ri- siko/10J	15 (10-34)	12 (7-50)	8 (7-10)	10 (7-19)	8 (7-11)
Level of Evidence	T1a	T1a	T1a	T1a	T1a

Tabelle 4.2.2.3A Leitlinienanalyse

3.6.2.3	Empfehlung
Empfehlungs-grad B*	Bei Patienten mit absolutem Gefäßrisiko 10-20%/10Jahre und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko kann eine medikamentöse Behandlung nach individueller Beratung erwogen werden.
Level of evidence T1a	Leitlinien: ESC 2012, NICE 2014, CCS 2013, AHA/ACC 2013, AKdÄ2012 De Novo Recherche; Metaanalysen: CTT 2012 ²⁶ , Taylor 2013 ²⁷ (70, 71)] AMR Anlage III (68) ²⁸
Hessen 2011	
ESC 2012	In patients at high CVD risk (SCORE 5-10%), an LDL cholesterol goal <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) should be considered.
CCS 2013	1. We recommend that the IR category include individuals with adjusted FRS >10% and <20% (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). 2. We recommend treating IR individuals with LDL-C >3.5 mmol/L (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). 3. In IR individuals with LDL-C <3.5 mmol/L, apo B >1.2 g/L, or non-HDL-C >4.3 mmol/L is suggested to identify patients who might benefit from pharmacotherapy (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). 4. We recommend a target LDL-C < 2.0 mmol/L or >50% reduction of LDL-C for IR individuals in whom treatment is initiated (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). Alternative target variables are apo B <0.8 g/L or non-HDL-C <2.6 mmol/L (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence).
AHA / ACC 2013	Adults 40 to 75 years of age with LDL-C 70 to 189 mg/dL, without <i>clinical</i> ASCVD (Clinical ASCVD includes acute coronary syndromes, history of MI, stable or unstable angina, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, or peripheral arterial disease presumed to be of atherosclerotic origin) or diabetes and an estimated 10-year ASCVD risk ≥7.5% should be treated with moderate- to high-intensity statin therapy. GRADE A / COR I / LOE A / ES 28, 34-36, 38, 42-44, 47, 49- 56, 76/ LIT - In adults with LDL-C <190 mg/dL who are not otherwise identified in a statin benefit group, or for whom after quantitative risk assessment a risk-based treatment decision is uncertain, additional factors may be considered ... GRADE E / COR IIb / LOE C / ES - / LIT 11,13
NICE 2014	Offer atorvastatin 20 mg for the primary prevention of CVD to people who have a 10% or greater 10-year risk of developing CVD. Estimate the level of risk using the QRISK2 assessment tool. [new 2014]
AKdÄ 2012	Bei grenzwertig hohem Risiko (nahe 20 %) in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren ... im Einzelfall Statingabe in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag) erwägen.
Kommentar	

Tabelle 4.2.2.3B zu relevanten Metaanalysen – siehe Tabelle 4.2.2.2B

²⁶ Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT), Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.

²⁷ Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD004816.

²⁸ Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten, (2012).

Tabelle 4.2.2.4A - Leitlinienanalyse

3.6.2.4	Empfehlung
Empfehlungs-grad B	Bei Erhöhung des Gesamtcholesterins nüchtern >8 mmol/l (>310mg/dl) und LDL-C > 5mmol/l (>195mg/dl) sowie bei familiärer Hypercholesterinämie sollte eine cholesterinsenkende Therapie (primär: Statine) angeboten werden
Level of evidence T IIa	<u>Leitlinienkonsens:</u> ESC 2012, WHO 2007, SIGN 2007, DGK 2007, CCS 2013, AHA/ACC 2013, NICE 2014, AKdÄ 2012 (63, 65–67)... Studien: Gotto 2005 ²⁹ Wiegmann 2004 ³⁰ , Versmissen 2008 ³¹ , Kusters 2014 ³² (72–74)
Hessen 2011	Bei Patienten mit isolierter Cholesterinerhöhung muss anhand des kardiovaskulären Risikos individuell über eine Statintherapie entschieden werden {C} (in den Arzneimittel-Richtlinien vom 1.4.2009 wird eine GKV-Rezeptierung nur ab einem kardiovaskulären Risiko >20% in 10 Jahren gestattet).
ESC 2012	In subjects at moderate risk (a SCORE level =1to,5%), an LDL cholesterol goal < 3.0 mmol/L (less than ~115 mg/dL) should be considered... The assessment of total risk does not pertain to patients with familial hypercholesterolaemia, since total cholesterol >8 mmol/L (>320 mg/dL) and LDL cholesterol >6 mmol/L (>240 mg/dL) by definition places such patients at high total risk of CVD.
CCS 2013	1. We recommend pharmacotherapy in LR individuals with LDL-C >5.0 mmol/L, or if there is evidence of genetic dyslipidemia (such as familial hypercholesterolemia) (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). 2. We recommend > 50% reduction of LDL-C in LR individuals for whom treatment is initiated (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). Considering relatively less trial evidence in this group of subjects, individual practice will vary and will be dependent on the wishes of the patient and evaluation of the treating clinician. Subjects with a risk in the higher end of this category can have the risks/benefits of statin therapy discussed and might be offered statin therapy based on patient wishes and/or the judicious use of secondary testing. ...It is well known that a 10-year risk does not fully account for risk in younger individuals. In these individuals, the calculation of a Cardiovascular Age has been shown to motivate subjects to achieve risk factor targets...
AHA / ACC 2013	No RCTs included only individuals with LDL-C ≥190 mg/dL. However, many trials did include individuals with LDL-C ≥190 mg/dL and all of these trials consistently demonstrated a reduction in ASCVD events. In addition, the CTT meta-analyses have shown that each 39 mg/dL reduction in LDL-C with statin therapy reduced ASCVD events by 22%, and the relative reductions in ASCVD events were consistent across the range of LDL-C levels. Therefore, individuals with primary LDL-C >190 mg/dL should be treated with statin therapy... Adults ≥21 years of age with primary LDL-C ≥190 mg/dL should be treated with statin therapy (10-year ASCVD risk estimation is not required): • Use high-intensity statin therapy unless contraindicated. • For individuals unable to tolerate high-intensity statin therapy, use the maximum tolerated statin intensity GRADE B / COR I / LOE B / ES 6, 19, 28, 33- 35, 37, 38 / LIT- For individuals ≥21 years of age with an untreated primary LDL-C ≥190 mg/dL, it is reasonable to intensify statin therapy to achieve at least a 50% LDL-C reduction. GRADE E/ COR IIa / LOE B / ES - / LIT 33 34 35 36 37 38 For individuals ≥21 years of age with an untreated primary LDL-C ≥190 mg/dL, after the maximum intensity of statin therapy has been achieved, addition of a nonstatin drug may be considered to further lower LDL-C. Evaluate the potential for ASCVD risk reduction benefits, adverse effects, drug-drug interactions, and consider patient preferences.

²⁹ Gotto AM. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. J Pediatr 2005; 146:144-5.

³⁰ Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:331-7.

³¹ Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008; 337:a2423.

³² D.Meeike Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-Year Follow-up After Initiation of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. JAMA September 10, 2014 Volume 312, Number 10, 1055-57.

³³ Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. Lancet 2010;376:1670–1681.

³⁴ LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425–35.

³⁵ Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437–45.

³⁶ Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495–504.

³⁷ Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195–207.

³⁸ Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 patients in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005;366:1267–78.

	<p>GRADE E / COR IIB / LOE B / ES - / LIT ³⁹51</p> <p>In adults with LDL-C <190 mg/dL who are not otherwise identified in a statin benefit group, or for whom after quantitative risk assessment a risk-based treatment decision is uncertain, additional factors may be considered to inform treatment decision making. In these individuals, statin therapy for primary prevention may be considered after evaluating the potential for ASCVD risk reduction benefits, adverse effects, drug-drug interactions, and discussion of patient preferences. GRADE E / COR IIB / LOE C / ES - / LIT 11,13</p>
NICE 2014	<p>1.1.16 Do not use a risk assessment tool for people who are at high risk of developing CVD because of familial hypercholesterolaemia (see Familial hypercholesterolaemia [NICE clinical guideline 71]) or other inherited disorders of lipid metabolism. [2008, amended 2014]</p> <p>(Healthcare professionals should consider prescribing a high-intensity statin to achieve a recommended reduction in LDL-C concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL-C concentration before treatment)</p> <p>1.3.7 Consider the possibility of familial hypercholesterolaemia and investigate as described in Familial hypercholesterolaemia (NICE clinical guideline 71) if they have: a total cholesterol concentration more than 7.5 mmol/litre and a family history of premature coronary heart disease. [new 2014]</p> <p>1.3.8 Arrange for specialist assessment of people with a total cholesterol concentration of more than 9.0 mmol/litre or a non-HDL cholesterol concentration of more than 7.5 mmol/litre even in the absence of a first-degree family history of premature coronary heart disease. [new 2014]</p>
AkdÄ 2012	<p>Der Verdacht auf eine familiäre Hypercholesterinämie (FH) ergibt sich bei Erwachsenen mit hohen Cholesterinwerten von über 290 mg/dl (Gesamtcholesterin) bzw. über 190 mg/dl (LDL-Cholesterin); entsprechender Familienanamnese (Myokardinfarkte vor dem 50. Lebensjahr bei hohen Cholesterinwerten) sowie klinischen Symptomen (Arcus lipoides cornea, tendinöse Xanthome) und sollte Anlass für eine weitere Abklärung im Konsilium mit lipidologisch erfahrenen Kollegen/Zentren sein (NICE Guideline 71).</p>
Kommentar	<p>Neben dem kritischen Wert des Gesamtcholesterins beziehen hier einige Leitlinien auch die LDL-C Werte als Kriterium ein; dies ist auch in der Definition der familiären Hypercholesterinämie enthalten und berücksichtigt die (meist harmlose) Konstellation von hohem Gesamtcholesterin bei gleichzeitig erhöhtem HDL-C.</p>

³⁹ Thompson GR, Packard CJ, Stone NJ. Goals of statin therapy: three viewpoints. 2002. Atherosclerosis Supplements 2004;5:107-14.

3.6.2.2.3 Zu 3. Effekte von Statinen auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention

Tabelle 4.2.2.5 A Leitlinienanalyse

3.6.2.5	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur medikamentösen Cholesterinsenkung sollen primär Statine verwendet werden. Bei Statinunverträglichkeit gibt es <u>keine</u> gleichwertigen Alternativen.
Level of evidence T Ia	Leitlinienkonsens Hessen 2011, ESC 2012, SIGN 2007, NICE 2010, NICE 2014, CCS 2013, AHA/ACC 2013 (62–65, 67)... De Novo Recherche Metaanalysen: Taylor 2013 ⁴⁰ , Jun 2010 ⁴¹ , Lavigne 2013 ⁴² , (75–77)
Hessen 2011	Lipidsenkung (bei 10-Jahres-Gesamtrisiko für Gefäßereignisse nach arriba© >20%): Simvastatin oder Pravastatin 20-40 mg/d {A} –auch unabhängig von Lipidwerten. Bei Statinunverträglichkeit gibt es keine gleichwertigen Alternativen, ggf. Fibrat. {B}
ESC 2012	Statins, by decreasing LDL cholesterol, reduce cardiovascular morbidity and mortality as well as the need for coronary artery interventions. 166,436 Statins at doses that effectively reduce LDL cholesterol by 50% also seem to halt progression or even contribute to regression of coronary atherosclerosis. 495 Therefore, they should be used as the drugs of first choice in patients with hypercholesterolaemia or combined hyperlipidaemia.
CCS 2013	...statins have emerged as foundational therapy and have been shown to reduce an individual's relative cardiovascular disease (CVD) risk by 25%-35%. They remain the first-line therapy for elevated low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (LDL-C).
AHA / ACC 2013	...The Expert Panel found extensive and consistent evidence supporting the use of statins for the prevention of ASCVD in many higher risk primary and all secondary prevention individuals without NYHA class II-IV heart failure and who were not receiving hemodialysis... ...Nonstatin therapies do not provide acceptable ASCVD risk reduction benefits compared to their potential for adverse effects in the routine prevention of ASCVD... ...However, only 1 approach has been evaluated in multiple RCTs – the use of fixed doses of cholesterol-lowering drugs to reduce ASCVD risk... ...The Expert Panel was unable to find RCT evidence to support continued use of specific LDL-C and/or non-HDL-C treatment targets... ... Moreover, statin therapy reduces ASCVD events across the spectrum of baseline LDL-C levels >70 mg/dL. In addition, the relative reduction in ASCVD risk is consistent for primary and secondary prevention and for various patient subgroups. Of note, the absolute reduction in ASCVD events is proportional to baseline absolute ASCVD risk. Therefore, statin therapy is recommended for individuals at increased ASCVD risk who are most likely to experience a net benefit in terms of the potential for ASCVD risk reduction and the potential for adverse effects...
NICE 2014	1.3.18 Offer atorvastatin 20 mg for the primary prevention of CVD to people who have a 10% or greater 10-year risk of developing CVD. ...[new 2014] ... (In familial hypercholesterolaemia) Healthcare professionals should consider prescribing a high-intensity statin to achieve a recommended reduction in LDL-C concentration of greater than 50% ... 1.3.20 Start statin treatment in people with CVD with atorvastatin 80 mg[6]. ... [new 2014]
AKdÄ 2011	-

Tabelle 4.2.2.3B - relevante Metaanalysen

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Einschlusskriterien	Outcomes
Jun 2010 Ia	1950 - 2010 18 RCT 45.058 Pat.	RCT mit > 100 Pat. Years of follow-up In each group	We identified 18 trials providing data for 45 058 participants, including 2870 major cardiovascular events, 4552 coronary events, and 3880 deaths.

⁴⁰ Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane database of systematic reviews. 2013;1:CD004816.

⁴¹ Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375:1875–84.

⁴² Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61:440–46.

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Einschluss- kriterien	Outcomes
	<ul style="list-style-type: none"> • Va CO-OP • Va-HIT • LEADER • FIELD • ACCORD • Newcastle-Tyne clofibrate • IHD prevention • Coronary Drug Project • WHO CO-OP • Helsinki Heart • Hanefeld 1991 • BECAIT • LOCAT • SENDCAP • BIP • DAIS • Emmerich 2009 • Research Committee Scottish society of physicians 1971 		<p>Fibrate therapy produced a 10% RR reduction (95% CI 0–18) for major cardiovascular events ($p=0.048$) and a 13% RR reduction (7–19) for coronary events ($p<0.0001$), but had no benefit on stroke (–3%, –16 to 9; $p=0.69$).</p> <p>We noted no effect of fibrate therapy on the risk of all-cause mortality (0%, –8 to 7; $p=0.92$), cardiovascular mortality (3%, –7 to 12; $p=0.59$), sudden death (11%, –6 to 26; $p=0.19$), or non-vascular mortality (–10%, –21 to 0.5; $p=0.063$).</p> <p>Fibrates reduced the risk of albuminuria progression by 14% (2–25; $p=0.028$).</p> <p>Serious drug-related adverse events were not significantly increased by fibrates (17 413 participants, 225 events; RR 1.21, 0</p>
Lavigne 2013 1a	1966 – 2011 11 RCT 9.959 Pat. <ul style="list-style-type: none"> • CDP • HATS • ARBITER-2 • AIM-HIGH • FATS • Guyton 1990 • AFREGS • CLAS • STOCKHOLM • UCSF-SCOR 	RCT >6/12 follow-up	<p>Niacin use was associated with a significant reduction in the composite endpoints of any CVD event (OR: 0.66; 95% confidence interval [CI]: 0.49 to 0.89; $p_0.007$) and major coronary heart disease event (OR: 0.75; 95% CI: 0.59 to 0.96; $p_0.02$).</p> <p>No significant association was observed between niacin therapy and stroke incidence (OR: 0.88; 95% CI: 0.5 to 1.54; $p_0.65$).</p> <p>The magnitude of on-treatment high-density lipoprotein cholesterol difference between treatment arms was not significantly associated with the magnitude of the effect of niacin on outcomes.</p>
Taylor 2013 1a	1950 – 2011 18 RCT 56.934 Pat. 22 RCT 134.537 Pat. <ul style="list-style-type: none"> • ACAPS • MEGA • AFCAPS / TexCAPS • ASPEN • Bone 2007 • CAIUS • CARDS • CELL A • CELL B • CERDIA • Derosa 2003 • HYRIM • JUPITER • KAPS 	RCT mit Statin versus Placebo / usual Care <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene • CVD Risiko <10% • > 1 Jahr Therapie • > 6/12 Follow-up 	<p>All-cause mortality was reduced by statins (OR 0.86, 95% CI 0.79 to 0.94); as was combined fatal and non-fatal CVD RR 0.75 (95% CI 0.70 to 0.81), combined fatal and non-fatal CHD events RR 0.73 (95% CI 0.67 to 0.80) and combined fatal and non-fatal stroke (RR 0.78, 95% CI 0.68 to 0.89).</p> <p>Reduction of revascularisation rates (RR 0.62, 95% CI 0.54 to 0.72) was also seen.</p> <p>Total cholesterol and LDL cholesterol were reduced in all trials but there was evidence of heterogeneity of effects.</p> <p>There was no evidence of any serious harm caused by statin prescription.</p>

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Einschluss- kriterien	Outcomes
	<ul style="list-style-type: none"> • METEOR • HPS • PHYLLIS • PREVENT-IT • WOSCOPS 		

Ein Vergleich der Ergebnisse der Metaanalysen zeigt eine deutliche Überlegenheit der Statine gegenüber den Fibraten (Tabelle 4.2.2.5C): für die anderen Substanzgruppen (Niacin/Nikotinsäure, Omega-3-Fettsäuren, Ezetimib und Anionenaustauscher sind keine Effekte auf klinische Endpunkte belegt.

Tabelle 4.2.2.5C: Klinische Endpunkte der Studien Statine / Niacin / Fibrate

	Mortalität gesamt	Kardiale Mortalität	Kardiale Ereig- nisse	Cerebrale Ereignisse	Kardiovas- kuläre Ereignisse
Statine (Taylor 2013) Relatives Risiko (95% CI)	0.86 (0.79- 0.94)	0,82 (0.70- 0,96)	0.73 (0.67- 0.80)	0.78 (0.68- 0.89)	0.75 (0.70- 0.81)
Niacin (Lavigne 2013) Relatives Risiko (95% CI)	n.s.	n.s.	0,75 (0,59- 0,96)	n.s.	0,66 (0,49- 0,89)
Fibrate (Jun 2010) Relatives Risiko (95% CI)	n.s.	n.s.	0.87 (0.81- 0.93)	n.s.	0.90 (0.82- 1,00)

Tabelle 4.2.2.6A Leitlinienanalyse

3.6.2.6	Empfehlung
Empfehlungs-grad B	Alter ist nicht per se eine Kontraindikation gegen eine Statin-Therapie. Die Therapie-Indikation sollte unter Berücksichtigung u.a. der 10-Jahres-Lebenserwartung gestellt werden.*
Level of evidence T Ib	Leitlinienkonsens: ESC 2012, AHA/ACC 2013, NICE 2008, NICE 2014, AKdÄ 2012 (61, 62) ... De Novo Recherche HPS 2003 ⁴³ , PROSPER 2002 ⁴⁴ , 4S 1994 ⁴⁵ , CTT 1996 ⁴⁶ (78–81)
Hessen 2011	-
ESC 2012	There are no differences in beneficial effects of cholesterol lowering between men and women and between younger and older age groups, even individuals >75 years of age, although the benefits in healthy women are not proven. ⁴⁸⁵
CCS 2013	We recommend that a cardiovascular risk assessment, using the “10-Year Risk” provided by the Framingham model be completed every 3-5 years for men age 40-75, and women age 50-75 years ... For patients older than 75 years of age, the Framingham model is not well validated. ⁴⁵ Though clinical studies are currently under way to address this group, at this point clinical judgement is required in consultation with the patient to determine the value of pharmacotherapy.
AHA / ACC 2013	...Few data were available to indicate an ASCVD event reduction benefit in primary prevention among individuals >75 years of age who do not have clinical ASCVD. Therefore, initiation of statins for primary prevention of ASCVD in individuals >75 years of age requires consideration of additional factors, including increasing comorbidities, safety considerations, and priorities of care... ...RCT evidence does support the continuation of statins beyond 75 years of age in persons who are already taking and tolerating these drugs. A larger amount of data supports the use of moderate-intensity statin therapy for secondary prevention in individuals with clinical ASCVD >75 years of age. However, the few data available did not clearly support initiation of high-intensity statin therapy for secondary prevention in individuals >75 years... ...In adults with diabetes mellitus, who are <40 or >75 years of age, it is reasonable to evaluate the potential for ASCVD benefits and for adverse effects, for drug-drug interactions, and to consider patient preferences when deciding to initiate, continue, or intensify statin therapy... E IIa C (53-62) Characteristics predisposing individuals to statin adverse effects include, but are not limited to: • Multiple or serious comorbidities, including impaired renal or hepatic function... • >75 years of age. E IIa C (16,64-70,94-97)
NICE 2014	1.1.21 Consider people aged 85 or older to be at increased risk of CVD because of age alone, particularly people who smoke or have raised blood pressure. [2008, amended 2014] 1.3.12 The decision whether to start statin therapy should be made after an informed discussion between the clinician and the person about the risks and benefits of statin treatment, taking into account additional factors such as potential benefits from lifestyle modifications, informed patient preference, comorbidities, polypharmacy, general frailty and life expectancy. [new 2014] 1.3.19 For people 85 years or older consider atorvastatin 20 mg as statins may be of benefit in reducing the risk of non-fatal myocardial infarction. Be aware of factors that may make treatment inappropriate (see recommendation 1.3.12). [new 2014] Few trials assessing cardiovascular outcomes have recruited many people older than 80 years yet the important effect of age on CVD risk suggests that all people in this group should be offered statin therapy. However, there is no evidence to validate the CVD benefits and side effects...
AKdÄ 2012	Insgesamt wird eine lipidsenkende Therapie bei älteren Patienten (über 75 Jahre) als sinnvoll angesehen, wenn 1. Komplikationen kardiovaskulärer Erkrankungen klinisch relevant sind (sekundärpräventive Intention), 2. die Lipidstoffwechselstörung nach Ausmaß, Ätiologie und Dauer relevant ist, 3. die durch Alter und eventuelle Komorbidität des Patienten bestimmte Prognose den Nutzen präventiver Maßnahmen überhaupt zulässt, 4. die Sicherheit der Therapie überwacht und die erforderliche Therapietreue durch eine adäquate Patientenführung und –motivation gewährleistet werden kann.

⁴³ Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative, Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–16.

⁴⁴ Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623–30.

⁴⁵ Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–89.

⁴⁶ Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335:1001–09.

Ergebnisse der CTT-Metaanalyse (CTT 2012) an Patienten zwischen 40 und 75 Jahren zeigten keine Altersabhängigkeit der Statin-Effekte. Eine Interventionsstudie (PROSPER) an Senioren zwischen 70 und 82 Jahren zeigte mit 20% für kardiovaskuläre Ereignisse eine etwas geringere relative Risikoabsenkung als die 25% in der Cochrane Metaanalyse (Taylor 2013).

Tabelle 4.2.2.7A zur Leitlinienanalyse

3.6.2.7	Empfehlung
Empfehlungs-grad B	Eine Statin-Behandlung sollte als „Fixdosistherapie“ in einer Standarddosierung erfolgen (insbesondere Simvastatin oder Pravastatin 20- 40 mg/d.) Eine Dosis-Titration auf einen bestimmten LDL-Zielwert hin sollte nicht durchgeführt werden.
Level of evidence T Ia	Leitlinien zur Fixdosis: (AMR), NICE 2014, SIGN 2007, Hessen 2011, AHA/ACC 2013, AKdÄ 2012 (62, 64, 65, 68) Leitlinien zur Titrierung: CCS 2013, NICE 2010, SIGN 2007, DKG 2007, WHO 2007, (62, 64, 65, 67, 82) De novo Recherche- Metaanalysen: Taylor 2013 ⁴⁷ , Naci 2013 ⁴⁸ (69, 83)
Hessen 2011	Lipidsenkung (bei 10-Jahres-Gesamtrisiko für Gefäßereignisse nach arriba© >20%): Simvastatin oder Pravastatin 20-40 mg/d {A} –auch unabhängig von Lipidwerten. Bei Statinunverträglichkeit gibt es keine gleichwertigen Alternativen, ggf. Fibrat. {B}... Bezüglich des Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Therapien werden zwei verschiedene Strategien angewandt [27] ⁴⁹ : 1. LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte (treat-to-target oder Titrierungsstrategie), 2. Strategie der festen Dosis (fire-and-forget). Zwar ist in epidemiologischen Studien das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso geringer, je niedriger der LDL-Cholesterinspiegel ist. Cholesterinwerte sind jedoch Surrogatparameter mit begrenztem Aussagewert. Entscheidend ist, inwieweit Herzinfarkte, Schlaganfälle und dadurch bedingte Todesfälle reduziert werden. Diese Einschränkung wird durch die Studienlage bestätigt: In den Zulassungsstudien wurde eine feste Dosis eines oder mehrerer Wirkstoffe gegeben. Selbst unter Studienbedingungen erreichten weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer die heute empfohlenen Zielwerte. Eine Titrierungsstrategie zur Erreichung der Zielwerte, wie sie in vielen aktuellen Leitlinien empfohlen wird, wurde in keiner der großen Lipidsenkerstudien direkt vergleichend randomisiert geprüft. Ein Beleg für den Nutzen einer derartigen Therapie fehlt.“ [27]. Der schützende Effekt von Statinen war in der Heart Protection Study [115] ⁵⁰ unabhängig von der Höhe der Blutwerte für Cholesterin bzw. LDL-Cholesterin, so dass in Abhängigkeit von Leber bzw. Nierenfunktion des Patienten einer der beiden Wirkstoffe Simvastatin oder Pravastatin in einer Fixdosis von 20 bis 40mg („fire and forget“- Methode) gegeben werden soll [159] ⁵¹ . Diese Empfehlung entspricht der Position der Allgemeinmedizin in der NVL KHK und dem DMP KHK. Die Leitlinienautoren empfehlen diese „Fixdosistherapie“, dadurch entfallen auch engmaschige Cholesterinwertbestimmungen.
ESC 2012	?
CCS 2013	Titration: >50% reduction in LDL-C or LDL-C <2mmol (alternate targets in >10% risk groups: ApoB<0,8g/l or Non-HDL-C < 2,6mmol/l)
AHA / ACC 2013	... The RCTs either compared fixed doses of statins with placebo or untreated controls, or compared fixed doses of higher-intensity statins with moderate-intensity statins. These trials were not designed to evaluate the effect of titrated (dose-adjusted) statin treatment to achieve prespecified LDL-C or non-HDL-C goals. Therefore, the Expert Panel was unable to find RCT evidence to support titrating cholesterol-lowering drug therapy to achieve target LDL-C or non-HDL-C levels, as recommended by ATP III (6-8). However, the Expert Panel did find RCT evidence that use of therapy (e.g., niacin) to additionally lower non-HDL-C, once an LDL-C target was achieved, did not further reduce ASCVD outcomes (9). However, the Expert Panel did find extensive RCT evidence that the appropriate intensity of statin therapy should be used to reduce ASCVD risk in those most likely to benefit. ... Other strategies for using drug therapy to reduce ASCVD events have been advocated, including treat-to-cholesterol target, lower cholesterol is better, and risk-based treatment approaches. However, only 1 approach has been evaluated in multiple RCTs – the use of fixed doses of cholesterol-lowering

⁴⁷ Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane database of systematic reviews. 2013;1:CD004816.

⁴⁸ Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades A. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. European journal of preventive cardiology. 2013.

⁴⁹ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib. Dtsch Ärztebl 2010; 107(15)

⁵⁰ Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals. A randomized placebo controlled trial. Lancet 2002;360:7-21 [lb]

⁵¹ Laufs, U, Donner-Banzhoff N, Popert U. Lipidsenkung mit Statinen – Titration oder feste Dosis. Deutsches Ärzteblatt, 2004; Jg. 101:A1649

	drugs to reduce ASCVD risk. Because the overwhelming body of evidence came from statin RCTs, the Expert Panel appropriately focused on these statin RCTs ... Treat to target — This strategy has been the most widely used the past 15 years but there are 3 problems with this approach. First, current clinical trial data do not indicate what the target should be. Second, we do not know the magnitude of additional ASCVD risk reduction that would be achieved with one target lower than another. Third, it does not take into account potential adverse effects from multi-drug therapy that might be needed to achieve a specific goal.
NICE 2014	1.3.18 Offer atorvastatin 20 mg for the primary prevention of CVD to people who have a 10% or greater 10-year risk of developing CVD. Estimate the level of risk using the QRISK2 assessment tool. [new 2014] ...(In familial hypercholesterolaemia) Healthcare professionals should consider prescribing a high-intensity statin to achieve a recommended reduction in LDL-C concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL-C concentration before treatment)... 1.3.20 Start statin treatment in people with CVD with atorvastatin 80 mg[6]. Use a lower dose of atorvastatin if any of the following apply: potential drug interactions / high risk of adverse effects patient preference. [new 2014]
AKdÄ 2012	Höhere Statindosen gehen mit einer größeren kardiovaskulären Risikoreduktion einher. Mit der initialen Statindosis wird bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht. Für jede weitere Erhöhung der Statindosis sind geringere absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Bei der primärpräventiven Gabe sollte die Verordnung eines Lipidsenkens (Statine als Mittel der ersten Wahl) in Standarddosierung erwogen werden. Eine Dosisanpassung erscheint nur im Einzelfall erforderlich.
Kommentar	

Zur Wirkung von Statinen gibt es zahlreiche Metaanalysen (allein 20 in der o.g. Pubmed-Recherche der letzten 5 Jahre) – zur Betrachtung wurden die umfassendsten bzw. qualitativ besten ausgewählt:

CTT 2012 – aktuell und individual patient data

Naci 2013 – bisher umfassendste Untersuchung und je Wirksubstanz differenziert

Taylor 2013 – umfassend und nur für Primärprävention

Tabelle 4.2.2.7B zu Metaanalysen und Studien

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Einschlusskriterien	Outcomes
Naci 2013	1985 – 2011 92 RCT 199.721 Pat.	RCT mit atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin > 50 Pat. je Studien-gruppe Dauer >4/52 Bericht über: major coronary events or all-cause mortality. Keine Niereninsuffizienz Primärprävention = <20% CVD Patienten	Network-meta-analysis: There were only a few trials that evaluated fluvastatin. Most frequent comparisons occurred between pravastatin and placebo, atorvastatin and placebo, and rosuvastatin and atorvastatin. No trial directly compared all six statins to each other. Across all populations, statins were significantly more effective than control in reducing all-cause mortality (OR 0.87, 95% credible interval 0.82–0.92) and major coronary events (OR 0.69, 95% CI 0.64–0.75). In terms of reducing major coronary events, atorvastatin (OR 0.66, 95% CI 0.48–0.94) and fluvastatin (OR 0.59, 95% CI 0.36–0.95) were significantly more effective than rosuvastatin at comparable doses. In participants with cardiovascular disease, statins significantly reduced deaths (OR 0.82, 95% CI 0.75–0.90) and major coronary events (OR 0.69, 95% CI 0.62–0.77). Atorvastatin was significantly more effective than pravastatin (OR 0.65, 95% CI 0.43–0.99) and simvastatin (OR 0.68, 95%CI 0.38–0.98) for secondary prevention of major coronary events. In primary prevention, statins significantly reduced deaths (OR 0.91, 95% CI 0.83–0.99) and major coronary events (OR 0.69, 95% CI 0.61–0.79) with no differences among individual statins. Across all populations, atorvastatin (80%), fluvastatin (79%), and simvastatin (62%) had the highest overall probability of being the best treatment in terms of both outcomes. Higher doses of atorvastatin and fluvastatin had the highest number of significant differences in preventing major coronary events compared with other statins. No significant heterogeneity or inconsistency was detected.

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Einschluss- kriterien	Outcomes
Taylor 2013 Ia	1950 – 2011 18 RCT 56.934 Pat. 22 RCT 134.537 Pat. • ACAPS • MEGA • AFCAPS / TexCAPS • ASPEN • Bone 2007 • CAIUS • CARDS • CELL A • CELL B • CERDIA • Derosa 2003 • HYRIM • JUPITER • KAPS • METEOR • HPS • PHYLLIS • PREVEND-IT • WOSCOPS	RCT mit Statin versus Placebo / usual Care • Erwachsene • <10% CVD Pat. • > 1 Jahr Therapie • > 6/12 Follow-up	All-cause mortality was reduced by statins (OR 0.86, 95% CI 0.79 to 0.94); as was combined fatal and non-fatal CVD RR 0.75 (95% CI 0.70 to 0.81), combined fatal and non-fatal CHD events RR 0.73 (95% CI 0.67 to 0.80) and combined fatal and non-fatal stroke (RR 0.78, 95% CI 0.68 to 0.89). Reduction of revascularisation rates (RR 0.62, 95% CI 0.54 to 0.72) was also seen. Total cholesterol and LDL cholesterol were reduced in all trials but there was evidence of heterogeneity of effects. There was no evidence of any serious harm caused by statin prescription.
CTT 2012	27 RCT <u>Statin vs Con- trol</u> 22 RCT 134.537 Pat. • MEGA • JUPITER • AFCAPS/ TexCAPS • ASCOT-LLA • WOSCOPS • GISSI-HF • ALERT • CARDS • ASPEN • ALLHAT-LLT • Post-CABAG • GISSI-P • HPS • LIPID • PROSPER • CORONA • CARE • ALLIANCE • LIPS • AURORA • SSSS • 4D <u>Statin more vs less</u> 5 RCT 39.612 Pat. • SEARCH • A to Z • TNT • IDEAL • PROVE-IT	RCT mit IPD Primär- und Sekundärprävention	Reduction of LDL cholesterol with a statin reduced the risk of major vascular events (RR 0.79, 95% CI 0.77–0.81, per 1.0 mmol/L reduction), largely irrespective of age, sex, baseline LDL cholesterol or previous vascular disease, and of vascular and all-cause mortality. The proportional reduction in major vascular events was at least as big in the two lowest risk categories as in the higher risk categories (RR per 1.0 mmol/L reduction from lowest to highest risk: 0.62 [99% CI 0.47–0.81], 0.69 [99% CI 0.60–0.79], 0.79 [99% CI 0.74–0.85], 0.81 [99% CI 0.77–0.86], and 0.79 [99% CI 0.74–0.84]; trend p=0.04), which reflected significant reductions in these two lowest risk categories in major coronary events (RR 0.57, 99% CI 0.36–0.89, p=0.0012, and 0.61, 99% CI 0.50–0.74, p<0.0001) and in coronary revascularisations (RR 0.52, 99% CI 0.35–0.75, and 0.63, 99% CI 0.51–0.79; both p<0.0001). For stroke, the reduction in risk in participants with 5-year risk of major vascular events lower than 10% (RR per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction 0.76, 99% CI 0.61–0.95, p=0.0012) was also similar to that seen in higher risk categories (trend p=0.3). In participants without a history of vascular disease, statins reduced the risks of vascular (RR per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction 0.85, 95% CI 0.77–0.95) and all-cause mortality (RR 0.91, 95% CI 0.85–0.97), and the proportional reductions were similar by baseline risk. There was no evidence that reduction of LDL cholesterol with a statin increased cancer incidence (RR per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction 1.00, 95% CI 0.96–1.04), cancer mortality (RR 0.99, 95% CI 0.93–1.06), or other non-vascular mortality.

Die Metaanalyse von Taylor hat härtere Kriterien für Primärprävention als Naci (<10% vs. <20% Patienten mit CVD in Studienpopulation) und ist deswegen zur Beurteilung der Effekte besser geeignet. Die Stärke der Naci-Studie liegt in der Differenzierung Wirkeffekte je Wirksubstanzen und Dosierungen.

Aus der Metaanalyse von Naci (2013) ergibt sich:

- Statine sind in Primär- und Sekundärprävention gut wirksam
- Simvastatin und Atorvastatin sind die wirksamsten Substanzen
- Statineffekte sind eher an Substanz gebunden als an LDL-Reduktion

Die neueren Leitlinien schwenken entsprechend auf das Fixdosis-Konzept um. Allerdings ist dies z.B. bei der AHA/ACC 2012 bzw. NICE 2014 noch inkonsequent – einerseits werden die weiterhin fehlenden Studienbelege für eine Überlegenheit der Titrationstheorie benannt und Fixdosis-Therapien gefordert, andererseits werden dann aber Kontroll-Messungen und Mindestabsenkungen von LDL-C bzw. Non-HDL-C gefordert.

3.6.2.2.3.1 *Stellungnahme zur Metaanalyse der CTT Collaboration (Lancet Nov 2010)*

Bei der Arbeit handelt es sich um eine Metaanalyse auf der Basis individueller Patientendaten (IPD). Für die placebokontrollierten Studien handelt es sich um ein update, für den Vergleich von Hoch- und Normaldosis von Statinen werden erstmalig IPD systematisch zusammengefasst.

Bis auf die SEARCH-Studie, bei der Simvastatin 80 mg mit Simvastatin 40 mg verglichen wurden, sind die Einzeluntersuchungen bereits in zuvor publizierte konventionelle Metaanalysen⁵²⁵³ eingegangen. Diese Studien und die entsprechenden systematischen Übersichten haben den bisherigen Diskussionen zur lipidsenkenden Therapie innerhalb unserer Leitliniengruppe bereits zu Grunde gelegen.

Da in den Einzelstudien nicht auf einen Zielwert titriert wurde, sondern ausschließlich feste Dosen von Statinen untersucht wurden, muss die Evidenzlage für feste Dosen über einen weiten Bereich (Simvastatin 20mg/d bis Atorvastatin 80mg/d) als hervorragend bezeichnet werden. Im Gegensatz zu früheren Publikationen der CTT Collaboration werden jetzt auch Effektschätzer ohne eine Adjustierung für den LDL-Abfall angegeben. Dies ist zu begrüßen, da diese Art der Auswertung eher geeignet ist, klinische Entscheidungen zu informieren. Daneben wird wie in den früheren Auswertungen eine Adjustierung nach der LDL-Differenz vorgenommen. Unverständlich ist jedoch, warum dies auf der Ebene der Studie, nicht aber auf der Ebene des individuellen Patienten geschehen ist.

Im Kontext explanatorischer Studiendesigns, d.h. hochselektierter Patienten mit engen Ein- und Ausschlusskriterien, Run-in-Phasen etc., führt die Hochdosis gegenüber der Niedrigdosis zu einer relativen Risikoreduktion von 15%. Diese Wirkung hängt nicht von der Höhe des Ausgangswertes (LDL-C) aber; auch bei niedrigen Ausgangswerten wird eine weitere Risikoabsenkung erreicht.

Ob sich dies innerhalb einer klinischen Strategie mit einer entsprechend erhöhten Wirkung umsetzen lässt, ist auch nach dieser Auswertung unklar. Insofern bringt diese IPD-Meta-analyse keine substanziiell neuen Erkenntnisse.

Will man die Ergebnisse der IPD-Meta-analyse direkt in eine klinische Strategie übertragen, würde das von Hayward und Krumholz vorgeschlagene „Tailored Treatment“ naheliegen.⁵⁴⁵⁵ Demnach soll ein erhöhtes kardiovaskuläres Gesamtrisiko mit einer festen Normaldosis, ein deutlich erhöhtes (z.B. nach Myokardinfarkt) mit der festen Hochdosis eines Statins behandelt werden. Zielwertkontrollen und der Einsatz anderer Substanzen als Statine sind in dieser Strategie allerdings ausdrücklich nicht vorgesehen. Diese Strategie erfährt durch die genannte Auswertung eine zusätzliche Begründung, da das absolute Absinken des LDL-Wertes mit der dargestellten Risikoreduktion einher zu gehen scheint, nicht jedoch das Erreichen eines Zielwertes.

⁵² Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 1;48(3):438-45. Epub 2006 Jul 12.

⁵³ Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ.* 2008 Feb 26;178(5):576-84.

⁵⁴ Krumholz HM, Hayward RA. Shifting views on lipid lowering therapy. *BMJ.* 2010 Jul 28;341:c3531. doi: 10.1136/bmj.c3531.

⁵⁵ Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):69-77.

Tabelle 4.2.2.8A zur Leitlinienanalyse

3.6.2.8	Expertenkonsens
Empfehlungs-grad B	Eine Statin-Hochdosis-Therapie sollte bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiäre Hypercholesterinämie nicht durchgeführt werden.
Level of evidence GCP	Leitlinienkonsens: NICE 2008, NICE 2014, Hessen 2011, AKdÄ 2012: (62, 64) De-Novo-Recherche – Metaanalysen: Cannon 2006 ⁵⁶ Naci 2013 ⁵⁷
Hessen 2011	Eine Statin-Hochdosis-Therapie zeigte in einer großen Metaanalyse [51] ⁵⁸ keine Vorteile bezüglich der Gesamtsterblichkeit. Bei der Auswahl der Substanz sind Interaktionen zu beachten.
ESC 2012	?
CCS 2013	-
AHA / ACC 2013	The extent of relative-risk reductions for ASCVD is proportional to the degree of LDL-C lowering observed on statin therapy. Therefore, more intensive statin therapy could reduce risk more than moderate-or lower-intensity statin therapy.... The only trial of high-intensity statin therapy in primary prevention was performed in a population without diabetes. However, a high level of evidence was considered for event with statin therapy reduction in individuals with a $\geq 7.5\%$ estimated 10-year ASCVD risk who did not have diabetes to recommend high-intensity statin therapy preferentially for individuals with diabetes and a $\geq 7.5\%$ estimated 10-year ASCVD riskPatients with primary elevations of LDL-C ≥ 190 mg/dL require even more substantial reductions in their LDL-C levels and intensive management of other risk factors to reduce their ASCVD event. Therefore, it is reasonable to use high-intensity statin therapy to achieve at least a 50% reduction. It is recognized that maximal statin therapy might not be adequate to lower LDL-C sufficiently to reduce ASCVD event risk in individuals with primary severe elevations of LDL-C. In addition to a maximally tolerated dose of statin, nonstatin cholesterol-lowering medications are often needed... ...An extensive body of evidence demonstrates that high-intensity statin therapy reduces ASCVD events more than moderate-intensity statin therapy ... in individuals with clinical ASCVD. High-intensity statin therapy should be initiated for adults ≤ 75 years of age with clinical ASCVD who are not receiving statin therapy or the intensity should be increased in those receiving a low- or moderate-intensity statin, unless they have a history of intolerance to high-intensity statin therapy or other characteristics that may influence safety This is consistent with RCT data. In 2 trials (46,47), patients were previously treated with a moderately intensive statin and in 2 trials 75% to 97% of patients had not received prior statin therapy (48,79). The high-intensity statins atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 20 mg daily reduce LDL-C $\geq 50\%$ on average and have been shown to reduce ASCVD events in RCTs.
NICE 2014	1.3.18 Offer atorvastatin 20 mg for the primary prevention of CVD to people who have a 10% or greater 10-year risk of developing CVD. Estimate the level of risk using the QRISK2 assessment tool. [new 2014] ...(In familial hypercholesterolaemia) Healthcare professionals should consider prescribing a high-intensity statin to achieve a recommended reduction in LDL-C concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL-C concentration before treatment)... 1.3.20 Start statin treatment in people with CVD with atorvastatin 80 mg[6]. Use a lower dose of atorvastatin if any of the following apply: potential drug interactions / high risk of adverse effects patient preference. [new 2014] ...However, this analysis looked at the effectiveness of treatment shown by 'high-intensity' statins as a group, as it was not possible to establish the relative effectiveness of atorvastatin 20 mg, 40 mg and 80 mg using trial data. Trial data with clinical outcomes exists for atorvastatin 80 mg against atorvastatin 10 mg only. 1.3.28 Measure total cholesterol, HDL cholesterol and non-HDL cholesterol in all people who have been started on high-intensity statin treatment at 3 months of treatment and aim for a greater than 40% reduction in non-HDL cholesterol. If a greater than 40% reduction in non-HDL cholesterol is not achieved: <ul style="list-style-type: none"> • discuss adherence and timing of dose optimise adherence to diet and lifestyle measures • consider increasing the dose if started on less than atorvastatin 80 mg and the person is judged to be at higher risk because of comorbidities, risk score or using clinical judgement. [new 2014]

⁵⁶ Cannon CP et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. JACC 2006; 48,(3):438–45

⁵⁷ Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades A. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. European journal of preventive cardiology. 2013.

⁵⁸ Cannon CP et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. JACC 2006; 48,(3):438–45

	<p>...For the purpose of this guideline, statins are grouped into 3 different intensity categories according to the percentage reduction in low-density lipoprotein cholesterol they produce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • low intensity if the reduction is 20% to 30% (i.e. Fluva- / Pravastatin 20-40mg, Simvastatin 10mg) • medium intensity if the reduction is 31% to 40% (i.e. Simvastatin 20-40mg, Atorvastatin 10mg) • high intensity if the reduction is above 40%. (i.e. Atorvastatin 20-80mg, Rosuvastatin 10-40mg)
AKdÄ 2012	<p>Zur Prüfung der Wirksamkeit einer hochdosierten Statingabe im Vergleich mit einer Standarddosierung liegen mehrere Studien zur Sekundärprävention bei akuten Koronarsyndromen, Myokardinfarkten oder stabiler KHK vor, von denen allerdings nur ein Teil über relevante klinische Endpunkte berichtete (138;139;141–144)... Zusammenfassend ist die Beleglage anhand der unterschiedlichen Ergebnisse zu den oben genannten kombinierten Endpunkten wenig konsistent. Hinzu kommt, dass eine hohe Statindosis im Vergleich mit der Standarddosis in keiner der Studien mit einem statistisch gesicherten Vorteil für so wichtige patientenrelevante Endpunkte wie Gesamt-oder kardiovaskuläre Mortalität verbunden ist, während die verbleibenden signifikanten Ergebnisse zu nichttödlichen Ereignissen recht hohe NNT aufweisen.</p>

Tabelle 4.2.2.8B zu Metaanalysen Cannon 2006⁵⁹ Naci 2013⁶⁰

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Einschluss- kriterien	Outcomes
Naci 2013	1985 – 2011 92 RCT 199.721 Pat.	<p>RCT mit atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin</p> <p>> 50 Pat. je Studien- gruppe Dauer >4/52</p> <p>Bericht über: major coronary events or all-cause mortality.</p> <p>Keine Niereninsuffizienz</p> <p>Primärprävention = <20% CVD Patienten</p>	<p>Network-meta-analysis: There were only a few trials that evaluated fluvastatin. Most frequent comparisons occurred between pravastatin and placebo, atorvastatin and placebo, and rosuvastatin and atorvastatin. No trial directly compared all six statins to each other. Across all populations, statins were significantly more effective than control in reducing all-cause mortality (OR 0.87, 95% credible interval 0.82–0.92) and major coronary events (OR 0.69, 95% CI 0.64–0.75). In terms of reducing major coronary events, atorvastatin (OR 0.66, 95% CI 0.48–0.94) and fluvastatin (OR 0.59, 95% CI 0.36–0.95) were significantly more effective than rosuvastatin at comparable doses. In participants with cardiovascular disease, statins significantly reduced deaths (OR 0.82, 95% CI 0.75–0.90) and major coronary events (OR 0.69, 95% CI 0.62–0.77). Atorvastatin was significantly more effective than pravastatin (OR 0.65, 95% CI 0.43–0.99) and simvastatin (OR 0.68, 95%CI 0.38–0.98) for secondary prevention of major coronary events. In primary prevention, statins significantly reduced deaths (OR 0.91, 95% CI 0.83–0.99) and major coronary events (OR 0.69, 95% CI 0.61–0.79) with no differences among individual statins. Across all populations, atorvastatin (80%), fluvastatin (79%), and simvastatin (62%) had the highest overall probability of being the best treatment in terms of both outcomes. Higher doses of atorvastatin and fluvastatin had the highest number of significant differences in preventing major coronary events compared with other statins. No significant heterogeneity or inconsistency was detected.</p>
Cannon 2006	? 27.548 4 RCT •Prove-IT •TNT •IDEAL •A –to-Z	<p>RCT mit >1000 Pat. Mit ACS oder KHK Und Statin Hochdo- sis/Standard</p>	<p>The combined analysis yielded a significant 16% odds reduction in coronary death or myocardial infarction (p< 0.00001), as well as a significant 16% odds reduction of coronary death or any cardiovascular event (p < 0.00001). No difference was observed in total or non-cardiovascular mortality, but a trend toward decreased cardiovascular mortality (odds reduction 12%, p <0.054) was observed.</p>

⁵⁹ Cannon CP et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. JACC 2006; 48,(3):438–45

⁶⁰ Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades A. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. European journal of preventive cardiology. 2013.

Aus der Metaanalyse von Cannon 2006 und der Evidenztabelle der Statine bei Taylor 2013 ist zu ersehen, dass bisherige Studien mit Statin-Hochdosis fast nur bei Hochrisiko-Klientel durchgeführt wurden und auch dort keine Veränderung der Mortalität, sondern nur eine Senkung der Infarkthäufigkeit zeigten.

Dazu stellte das arznei-telegramm 2013 fest⁶¹:

„... Auch für die Empfehlung „**hochpotenter**“ Statine sehen wir keine hinreichende Beleglage. Endpunktstudien, die auf die Reduktion des LDL um einen bestimmten Prozentsatz angelegt sind, finden wir ebenso wenig wie solche mit Titration auf die bisher empfohlenen LDL-Zielwerte. Keines der beiden empfohlenen „hochpotenten“ Statine hat einen nachgewiesenen Vorteil gegenüber standardgemäß dosiertem Simvastatin. Ein direkter Vergleich mit klinischen Endpunkten liegt ohnehin nur für Atorvastatin vor (IDEAL-Studie)...

...Mit Ausnahme von Patienten mit sehr hohen LDL-Werten aufgrund einer familiären Hyperlipidämie, für die im Einzelfall hochdosiertes Atorvastatin angezeigt sein kann, sehen wir keine Indikation für „hochpotente“ Statine.

Auch für zusätzliche Nichtstatin-Lipidsenker ist ein Nutzen nicht belegt im Vergleich mit Statinen allein ([a-t 2010; 41: 35-7; 2011; 42: 61](#) und [blitz-a-t vom 21. Dez. 2012](#))...“

Tabelle 4.2.2.9A zur Leitlinienanalyse

3.6.2.9	Expertenkonsens
Empfehlungsgrad B	Bei Muskelschmerzen oder peripherer Neuropathie unter Statin-Gabe sollte eine Dosisreduktion, ein Wechsel auf anderes Statin erfolgen bzw. sollten Statine ganz abgesetzt werden
Level of evidence GCP	Leitlinienadaptation: Hessen 2011, SIGN 2007, NICE 2010, NICE 2014, CCS 2013, AHA/ACC 2013 (62, 64, 65)...
Hessen 2011	Bei einer Therapie mit 20mg und 40mg Simvastatin sowie für 20 mg Pravastatin (IQWiG [133]) ⁶² konnte eine Reduktion der Endpunkte in der Sekundärprävention gezeigt werden. Simvastatin und Pravastatin unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik und damit in ihrem Interaktionspotential. Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4, deshalb erhöhen alle Inhibitoren dieses Cytochroms das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteasehemmer). Diese Substanzen können jedoch gleichzeitig mit Pravastatin eingenommen werden, da Pravastatin nur in geringem Umfang durch Cytochrom P450 verstoffwechselt wird. (Zu den weiteren Interaktionspartnern s. pharmakologische Literatur bzw. Fachinformation). Die Leitliniengruppe Hessen und die DEGAM empfehlen, während einer Therapie mit den oben genannten Arzneimitteln sicherheitshalber eine CSE-Hemmer-Behandlung zu unterbrechen. {C}
ESC 2012	?
CCS 2013	1. Because overall risk/benefit favours therapy in patients meeting criteria for lipid lowering therapy and cardiovascular risk reduction, we recommend that: (1) despite concerns about a variety of other possible adverse effects, all purported statin-associated symptoms should be evaluated systematically, incorporating observation during cessation, reinitiation (same or different statin, same or lower potency, same or decreased frequency of dosing) to identify a tolerated, statin-based therapy for chronic use (Strong Recommendation, Very Low-Quality Evidence); and (2) statins not be withheld on the basis of a potential, small risk of new-onset diabetes mellitus emerging during long-term therapy (Strong Recommendation, Very Low-Quality Evidence). 2. We do not recommend vitamins, minerals, or supplements for symptoms of myalgia perceived to be statin-associated (Strong Recommendation, Very Low-Quality Evidence)

⁶¹ NN. NEUE CHOLESTERIN-LEITLINIE IN DEN USA ... ein Paradigmenwechsel? a-t 2013; 44: 107-8

⁶² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG. Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin. Version 1.0 vom 15.08.2005 [http://www.iqwig.de/de/presse/]

AHA / ACC 2013	<p>It is reasonable to evaluate and treat muscle symptoms, including pain, tenderness, stiffness, cramping, weakness, or fatigue, in statin-treated patients according to the following management algorithm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To avoid unnecessary discontinuation of statins, obtain a history of prior or current muscle symptoms to establish a baseline before initiating statin therapy. • If unexplained severe muscle symptoms or fatigue develop during statin therapy, promptly discontinue the statin and address the possibility of rhabdomyolysis by evaluating CK, creatinine, and a urinalysis for myoglobinuria. • If mild to moderate muscle symptoms develop during statin therapy: <ul style="list-style-type: none"> – Discontinue the statin until the symptoms can be evaluated. – Evaluate the patient for other conditions that might increase the risk for muscle symptoms (e.g., hypothyroidism, reduced renal or hepatic function, rheumatologic disorders such as polymyalgia rheumatica, steroid myopathy, vitamin D deficiency, or primary muscle diseases.) – If muscle symptoms resolve, and if no contraindication exists, give the patient the original or a lower dose of the same statin to establish a causal relationship between the muscle symptoms and statin therapy. – If a causal relationship exists, discontinue the original statin. Once muscle symptoms resolve, use a low dose of a different statin. – Once a low dose of a statin is tolerated, gradually increase the dose as tolerated. – If, after 2 months without statin treatment, muscle symptoms or elevated CK levels do not resolve completely, consider other causes of muscle symptoms listed above. <ul style="list-style-type: none"> – If persistent muscle symptoms are determined to arise from a condition unrelated to statin therapy, or if the predisposing condition has been treated, resume statin therapy at the original dose. <p>E IIa B (15,90,98- 100)</p>
NICE 2014	<p>1.3.41 If a person is not able to tolerate a high-intensity statin aim to treat with the maximum tolerated dose. [new 2014]</p> <p>1.3.42 Tell the person that any statin at any dose reduces CVD risk. If someone reports adverse effects when taking high-intensity statins discuss the following possible strategies with them: stopping the statin and trying again when the symptoms have resolved to check if the symptoms are related to the statin reducing the dose within the same intensity group changing the statin to a lower intensity group. [new 2014]</p> <p>1.3.43 Seek specialist advice about options for treating people at high risk of CVD such as those with CKD, type 1 diabetes, type 2 diabetes or genetic dyslipidaemias, and those with CVD, who are intolerant to 3 different statins... [new 2014]</p> <p>1.3.44 Do not offer coenzyme Q10 or vitamin D to increase adherence to statin treatment. [new 2014]</p>
AKdÄ 2011	<p>Gemäß Fachinformation sollten prädisponierende Faktoren für eine Rhabdomyolyse vor der Indikationsstellung erhoben werden: reduzierte Nierenfunktion, Hypothyreose, erbliche Myopathien, muskuläres Ereignis nach Gabe von Statinen oder Fibraten, Lebererkrankungen, Alkoholabusus, ältere Patienten (> 70 Jahre) (168;181–185).</p> <p>Die CK sollte vor der Statintherapie geprüft werden, danach lediglich bei Auftreten von Symptomen oder bei zusätzlichen Risiken (Interaktionen, Kombinationstherapie). Bei CK-Erhöhungen um das Zehnfache des Ausgangswertes muss die Statinmedikation abgebrochen werden. Bei Erhöhungen um das Fünffache ist das Absetzen zu erwägen und eine sorgfältige Kontrolle indiziert. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass die Statinmyopathie ohne Erhöhung von CK-Werten auftreten kann (186). Deshalb sollten Patienten bei Einleitung einer Statintherapie bezüglich neu aufgetretener Muskelschmerzen befragt werden.</p> <p>... Da die muskulären Effekte dosisabhängig sind, können erhöhte und hohe Statindosierungen das Auftreten von muskulären Nebenwirkungen begünstigen und gegebenenfalls deutliche muskuläre Beeinträchtigungen nach sich ziehen (146;168;177). Die FDA hat explizit auf das erhöhte Myopathie-risiko unter hohen Simvastatindosen (80 mg/Tag) im Vergleich zu niedrigerer Dosierung und möglicherweise auch im Vergleich zu anderen Statinen aufmerksam gemacht, das sich in verschiedenen Studien gezeigt hat (7;143;145;178;179)...</p>

3.6.2.2.4 Zu 4. Effekte von Fibraten auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention

Tabelle 4.2.2.10A zur Leitlinienanalyse

3.6.2.10	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Fibrate sollten nur bei Statin-Unverträglichkeit erwogen werden *
Level of evidence T Ib	Leitlinienadaptation: CCS 2013, AHA/ACC 2013, NICE 2014, AKdÄ 2011 De Novo Recherche – Metaanalysen: Jun 2010 ⁶³ (76), Bruckert 2011 [334, ⁶⁴], Lee 2011 [335 ⁶⁵]
Hessen 2011	Studien und Metaanalysen zu Fibraten (Helsinki Heart; ACCORD-Lipid-Studie) zeigten ebenso wie solche zu Nikotinsäure allenfalls eine Verminderung der Insultrate nicht aber eine Verminderung der kardiovaskulären oder Gesamtmortalität [40 ⁶⁶ ,194 ⁶⁷]. (Unabhängig davon können Fibrate – insbesondere Gemfibrozil – bei stark erhöhten Hypertriglyceriden zur Vermeidung einer Pankreatitis eingesetzt werden ⁶⁸ ...
ESC 2012	In the rare patients with severe primary hypertriglyceridaemia, ... Fibrates are the drugs of choice for these patients, and prescription omega-3 fatty acids might be added if elevated triglycerides are not decreased adequately. ... There is still insufficient evidence for any triglyceride or HDL cholesterol value to be considered as the target for therapy that would reduce CVD events and mortality.
CCS 2013	In those at highest risk all options should be exercised before changing to alternative lipid-lowering therapy or withdrawing all lipid-lowering treatment. Lower dose combination therapy remains an option for these subjects. Strong emphasis should be put on a more aggressive nonpharmacologic approach such as diet modulation and exercise. For subjects at lower risk who do not tolerate statin therapy, a re-evaluation of the need for lipid lowering therapy should precede a change to alternative therapy because outcomes studies are not as robust.
AHA / ACC 2013	In individuals who are candidates for statin treatment but are completely statin intolerant, it is reasonable to use nonstatin cholesterol-lowering drugs that have been shown to reduce ASCVD events in RCTs if the ASCVD risk-reduction benefits outweigh the potential for adverse effects. E – IIa B 90, 103, 113-118
NICE 2014	1.3.45 Do not routinely offer fibrates for the prevention of CVD to any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • people who are being treated for primary prevention • people who are being treated for secondary prevention • people with CKD • people with type 1 diabetes • people with type 2 diabetes. [new 2014]
AKdÄ 2011	Zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse liegen zwei plazebokontrollierte Studien zu Fibraten vor, die ausschließlich Männer mit Hyperlipidämien eingeschlossen haben. Die WHO-Studie (1978) untersuchte Clofibrat, das jedoch nicht mehr zugelassen ist. In der Helsinki-Studie (1987) zu Gemfibrozil zeigte sich trotz signifikanter Reduktion eines kombinierten Endpunktes bestehend aus tödlichem/nichttödlichem Myokardinfarkt, Herztod (ARR 1,4 %; NNT für 5 Jahre 71) keine Verminderung, sondern eher eine Erhöhung der Gesamtsterblichkeit (201-203). ...Aufgrund des fehlenden Nachweises für einen eigenständigen Beitrag zur Mortalitätsreduktion in Mono- oder Kombinationstherapie können Fibrate grundsätzlich nicht für den Routineeinsatz im Rahmen der kardiovaskulären Prävention empfohlen werden. Mit empirischer Begründung kann ihre Gabe für die Behandlung von schweren Hypertriglyceridämien erwogen werden oder bei gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird...
Kommentar	

⁶³ Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375:1875–84.

⁶⁴ Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. Journal of cardiovascular pharmacology. 2011;57:267–72.

⁶⁵ Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2011;217:492–98

⁶⁶ Bruckert E et al. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis 210 (2010) 353–361.

⁶⁷ Jun M. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 1875–84

⁶⁸ arzneitelegramm 2010;41(4):-35-37

Tabelle 4.2.2.10B zu Metaanalysen

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Einschluss- kriterien	Outcomes
Jun 2010 Ia	1950 - 2010 18 RCT 45.058 Pat. <ul style="list-style-type: none"> • Va CO-OP • Va-HIT • LEADER • FIELD • ACCORD • Newcastle-Tyne clofibrate • IHD prevention • Coronary Drug Project • WHO CO-OP • Helsinki Heart • Hanefeld 1991 • BECAIT • LOCAT • SENDCAP • BIP • DAIS • Emmerich 2009 • RCSS 1971 	RCT mit > 100 Pat.Years of follow-up In each group	We identified 18 trials providing data for 45 058 participants, including 2870 major cardiovascular events, 4552 coronary events, and 3880 deaths. Fibrate therapy produced a 10% RR reduction (95% CI 0–18) for major cardiovascular events ($p=0.048$) and a 13% RR reduction (7–19) for coronary events ($p<0.0001$), but had no benefit on stroke (–3%, –16 to 9; $p=0.69$). We noted no effect of fibrate therapy on the risk of all-cause mortality (0%, –8 to 7; $p=0.92$), cardiovascular mortality (3%, –7 to 12; $p=0.59$), sudden death (11%, –6 to 26; $p=0.19$), or non-vascular mortality (–10%, –21 to 0.5; $p=0.063$). Fibrates reduced the risk of albuminuria progression by 14% (2–25; $p=0.028$). Serious drug-related adverse events were not significantly increased by fibrates (17 413 participants, 225 events; RR 1.21, 0
Bruckert 2011 ⁶⁹	1966 - 2010 5 RCT 4.671 Pat. <ul style="list-style-type: none"> • ACCORD • FIELD • BIP • VA-HIT • HHS 	Primär- und Sekun- därprävention <ul style="list-style-type: none"> • >18J. • > 1.000 Pat. • RCT • reported a sub- group analysis that explores whether fi- brates' effects on cardiovascular risk reduction differ ac- cording to athero- genic dyslipidemia phenotype 	Subgroups were determined according to values closest to pre-determined cut-offs for both HDL-C and triglycerides (<35 and >200 mg/dL, respectively). We found a significant difference in the magnitude of fibrate effect across dyslipidemia subgroups (P for between-group heterogeneity = 0.0002). A greater effect size was found in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia phenotype where fibrates were estimated to reduce the cardiovascular risk by 28% [95% confidence interval (CI), 15% to 39%; P , 0.001] or 30% (95% CI, 19% to 40%, P , 0.0001), respectively, but only by 6% (95% CI, 22% to 13%, P = 0.13) in nonatherogenic dyslipidemia patients. We found a significant reduction in cardiovascular events (28%, 17%, and 30%, respectively, in patients with hypertriglyceridemia alone, low HDL-C levels alone, or a combination of both lipid abnormalities). In contrast, the reduction in events was almost absent in patients with normal serum levels of HDL-C, triglycerides, or both (3%, 6%, and 6%, respectively).
Lee 2011 ⁷⁰	1966 – 2010 6 RCT 7.389 Pat. <ul style="list-style-type: none"> • ACCORD • FIELD • HSS • LOCAT • VA-HIT 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Placebo-controlled • Intervention > 6/12 • CVD or CHD events reported separately for active treatment and control groups in persons with triglyceride level > 200 mg/dl and/or HDL cholesterol level < 40 mg/dl 	Compared to placebo, the greatest benefit with fibrate treatment was seen in 7389 subjects with high triglycerides, fibrate therapy reduced risk of vascular events (RR 0.75, 95% CI 0.65 to 0.86, $P < 0.001$); and in 5068 subjects with both high triglycerides and low HDL-C (RR 0.71, 95% CI 0.62 to 0.82, $P < 0.001$). Less benefit was noted in 15,303 subjects selected for low HDL-C (RR 0.84, 95% CI 0.77 to 0.91, $P < 0.001$). Among 9872 subjects with neither high triglycerides nor low HDL-C, fibrate therapy did not reduce subsequent vascular events (RR 0.96, 95% CI 0.85 to 1.09, P = 0.53).

⁶⁹ Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencio P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011;57:267–72.

⁷⁰ Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492–98

Tabelle 4.2.2.10C: Endpunkte der Fibrat-Therapie-Studien

Fibrate	Mortalität gesamt	Kardiale Mortalität	Kardiale Ereig- nisse	Cerebrale Ereignisse	Kardiovasku- läre Ereignisse
Relatives Risiko (95% CI)	n.s.1,00 (0.93- 1,08)	n.s.0.93 (0.85-1.02)	0.87 (0.81- 0.93)	n.s.1.03 (0.91-1.16)	0.90 (0.82-1,00)
NNT bei 20% Ri- siko/10J			39 (27-72)		50 (28-?)
NNT bei 50% Ri- siko/10J			16 (11-29)		20 (12-?)
Level of Evidence	TIA	TIA	TIA	TIA	TIA
Quelle: Jun 2010 Metaanalyse 18 Studien / 45 058 Teilnehmer					

Eine Pankreatitis als Folge einer symptomlosen Hypertriglyceridämie wird in zahlreichen Leitlinien als weitere Behandlungs-Indikation z.B. für Fibrate genannt, ist aber zumindest bei Plasmaspiegeln unterhalb von 2000 mg/dl (22.6 mmol/L) nicht evidenzbasiert ((84).

Tatsächlich zeigte eine vergleichende Metaanalyse bei 16 Statinstudien mit 113.800 Teilnehmern einen signifikanten Schutzeffekt vor Pankreatitiden bei normalen oder leicht erhöhten Triglyceridspiegeln (RR 0,77; 95%CI 0,62-0,97) während andererseits eine Analyse von 7 Fibratstudien mit 40.162 Patienten sogar auf eine Auslösung von Pankreatitiden deutete (RR 1,39; 95% CI 1,0-1,95) (85). Insofern ist bei Hypertriglyceridämie ein Pankreatitis-Schutz durch Statine, nicht aber durch Fibrate evidenzbasiert.

Nebenwirkungen:

Im Tierversuch wahrscheinliche Kanzerogenität und Gefahr der Hepatotoxizität sowie immuno-gene Störwirkungen. Mit Myositis und Rhabdomyolyse ist zu rechnen, insbesondere bei Einschränkung der Nierenfunktion und in Kombination mit Cholesterinsynthesehemmern. (ATI 2011)
71

Zulassung und Verordnungsfähigkeit:

Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat sind zugelassen für die Behandlung von schweren Hypertriglycerid-ämien und gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Nur Fenofibrat ist zusätzlich für eine Kombinationsbehandlung mit einem Statin zugelassen. (AKdÄ 2012)

Als Erstlinienbehandlung ist nur Gemfibrozil in der Primärprävention der kardiovaskulären Morbidität bei Männern zugelassen. (RKI 2009)⁷²

⁷¹ arznei-telegramm. atd Arzneimitteldatenbank. Bewertung: Fibrat-Lipidsenker. 2011. Available from: <http://www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=029411/407817&art=Gruppe&nummer=Fibrat-Lipidsenker&ord=uaw>. Accessed: 23.05.2013

⁷² Koch-Institut R. Ärztlich diagnostizierte erhöhte Blutfettwerte in den letzten 12 Monaten Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2009.

3.6.2.2.5 Zu 4. Effekte von Fibraten auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention

Tabelle 4.2.2.11A Leitlinienanalyse zu Effekten von Fibraten

3.6.2.11	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei indizierter Cholesterinsenkung sollten Fibrate nur bei Triglyceridwerten >2,3mmol/l (>200mg/dl) und HDL-C <1mmol/l (<40mg/dl) erwogen werden
Level of evidence T IIa	De Novo Recherche- Metaanalysen: Bruckert 2011 (86, 87)
Hessen 2011	-
ESC 2012	Fibrates and niacin are used primarily for triglyceride lowering and increasing HDL ... In the rare patients with severe primary hypertriglyceridaemia, ... Fibrates are the drugs of choice for these patients, and prescription omega-3 fatty acids might be added if elevated triglycerides are not decreased adequately. ... There is still insufficient evidence for any triglyceride or HDL cholesterol value to be considered as the target for therapy that would reduce CVD events and mortality.
CCS 2013	-
AHA / ACC 2013	-
NICE 2014	1.3.45 Do not routinely offer fibrates for the prevention of CVD to any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ● people who are being treated for primary prevention ● people who are being treated for secondary prevention ● people with CKD ● people with type 1 diabetes ● people with type 2 diabetes. [new 2014]
AKdÄ 2011	...Aufgrund des fehlenden Nachweises für einen eigenständigen Beitrag zur Mortalitätsreduktion in Mono- oder Kombinationstherapie können Fibrate grundsätzlich nicht für den Routineeinsatz im Rahmen der kardiovaskulären Prävention empfohlen werden. Mit empirischer Begründung kann ihre Gabe für die Behandlung von schweren Hypertriglyceridämien erwogen werden oder bei gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird...

Tabelle 4.2.2.11B Metaanalysen zu Effekten von Fibraten

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Einschlusskriterien	Outcomes
Bruckert 2011 ⁷³ (86, 87)	1966 - 2010 5 RCT 4.671 Pat. • ACCORD • FIELD • BIP • VA-HIT • HHS	Primär- und Sekundärprävention • >18J. • > 1.000 Pat. • RCT • reported a subgroup analysis that explores whether fibrates' effects on cardiovascular risk reduction differ according to atherogenic dyslipidemia phenotype	Subgroups were determined according to values closest to pre-determined cut-offs for both HDL-C and triglycerides (<35 and >200 mg/dL, respectively). We found a significant difference in the magnitude of fibrate effect across dyslipidemia subgroups (P for between-group heterogeneity = 0.0002). A greater effect size was found in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia phenotype where fibrates were estimated to reduce the cardiovascular risk by 28% [95% confidence interval (CI), 15% to 39%; P, 0.001] or 30% (95% CI, 19% to 40%, P, 0.0001), respectively, but only by 6% (95% CI, 22% to 13%, P = 0.13) in nonatherogenic dyslipidemia patients. We found a significant reduction in cardiovascular events (28%, 17%, and 30%, respectively, in patients with hypertriglyceridemia alone, low HDL-C levels alone, or a combination of both lipid abnormalities). In contrast, the reduction in events was almost absent in patients with normal serum levels of HDL-C, triglycerides, or both (3%, 6%, and 6%, respectively).
Lee 2011 ⁷⁴	1966 – 2010 6 RCT 7.389 Pat. • ACCORD • FIELD • HSS • LOCAT • VA-HIT	• RCT • Placebo-controlled • Intervention > 6/12 • CVD or CHD events reported separately for active treatment and control groups in persons with triglyceride level > 200 mg/dl and/or HDL cholesterol level < 40 mg/dl	Compared to placebo, the greatest benefit with fibrate treatment was seen in 7389 subjects with high triglycerides, fibrate therapy reduced risk of vascular events (RR 0.75, 95% CI 0.65 to 0.86, P < 0.001); and in 5068 subjects with both high triglycerides and low HDL-C (RR 0.71, 95% CI 0.62 to 0.82, P < 0.001). Less benefit was noted in 15,303 subjects selected for low HDL-C (RR 0.84, 95% CI 0.77 to 0.91, P < 0.001). Among 9872 subjects with neither high triglycerides nor low HDL-C, fibrate therapy did not reduce subsequent vascular events (RR 0.96, 95% CI 0.85 to 1.09, P = 0.53).

⁷³ Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011;57:267–72.

⁷⁴ Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492–98

3.6.2.2.6 Zu 5. Effekte von Ezetimib auf Mortalität und Morbidität in der Primärprävention

Tabelle 4.2.2.12A Leitlinienanalysen zu Effekten von Ezetimib

3.6.2.12	Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Andere Wirkstoffe als Statine -oder bei Unverträglichkeit Fibrate-sollten bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiäre Hypercholesterinämie wegen fehlendem Nutzenbeweis nicht verwendet werden.	
Wirkstoff	Levels of Evidence	Leitlinienadaptation: Hessen 2011,
Ezetimib	T1b	De Novo Recherche Systematisches Review (IQWiG 2011) (88) ⁷⁵
Hessen 2011	Für den Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib konnte gegen Placebo bei einer Basistherapie von 80mg Simvastatin lediglich eine Senkung des LDLCholesterins gezeigt werden. Endpunkte oder der (nicht aussagekräftige) Surrogatparameter Intima Media-Dicke der Halsschlagader wurden nicht verändert [144] ⁷⁶ . Es bestehen außerdem noch Sicherheitsbedenken (SEAS-Studie ^{77 78}) Somit sehen die Leitliniengruppe Hessen und die DEGAM keine Indikation für einen Einsatz. Der GBA hat trotz der oben genannten Stellungnahme im November 2009 die GKV-Rezeptierung für Ezetimib u.a. auf folgende Indikationen beschränkt: Monotherapie bei primärer Hypercholesterinämie und Unverträglichkeit von Statinen Kombinationstherapie bei hohem Risiko und unzureichender Wirksamkeit bei alleiniger Statinbehandlung.	
ESC 2012	...Patients with dyslipidaemia, particularly those with established CVD, diabetes, or asymptomatic high-risk individuals, may not always reach treatment targets. Therefore, combination treatment may be needed. Combinations of a statin and a bile acid sequestrant or a combination of a statin and ezetimibe can be used for greater reduction of LDL cholesterol than can be achieved with either drug alone. Another advantage of combination therapy is that lower doses of statins can be used,....	
CCS 2013	In those at highest risk all options should be exercised before changing to alternative lipid-lowering therapy or withdrawing all lipid-lowering treatment. Lower dose combination therapy remains an option for these subjects. Strong emphasis should be put on a more aggressive nonpharmacologic approach such as diet modulation and exercise. For subjects at lower risk who do not tolerate statin therapy, a re-evaluation of the need for lipid lowering therapy should precede a change to alternative therapy because outcomes studies are not as robust.	
AHA / ACC 2013	In individuals who are candidates for statin treatment but are completely statin intolerant, it is reasonable to use nonstatin cholesterol-lowering drugs that have been shown to reduce ASCVD events in RCTs if the ASCVD risk-reduction benefits outweigh the potential for adverse effects. E – IIa B 90, 103, 113-118	
NICE 2014	1.3.51 People with primary hypercholesterolaemia should be considered for ezetimibe treatment in line with the treatment of primary (heterozygous familial and non-familial) hypercholesterolaemia (NICE technology appraisal guidance 132). [2008]	
AKdÄ 2011	Ezetimib (10 mg) wurde in mehreren klinischen Studien (ENHANCE, SEAS, ARBITER 6 HALTS, SHARP), zumeist in Kombination mit Simvastatin (40 mg oder 80 mg), geprüft (134;223;248;249). Diese Studien wurden bei Patienten mit unterschiedlicher Indikation (familiäre Hypercholesterinämie, Aortenstenose, KHK, chronische Niereninsuffizienz) durchgeführt. Sie sind jedoch aufgrund fehlender signifikanter Ergebnisse und verschiedener methodischer Defizite nicht geeignet, einen eigenständigen Wirksamkeitsnachweis für Ezetimib zu liefern. Zu den Defiziten zählen z. B. die Verwendung des Surrogatparameters „Intima-Media-Dicke“ als Endpunkt oder das Fehlen eines weiteren Studienarms mit einem der Kombinationspartner (SHARP). Insgesamt liegen damit für Ezetimib in Mono- oder Kombinationstherapie keine positiven Ergebnisse aus adäquaten kontrollierten klinischen Studien in primär- oder sekundärpräventiver Indikation vor. Abgesehen von der extrem seltenen familiären Sitosterolämie ist Ezetimib aufgrund der fehlenden Evidenz bezüglich einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Monotherapie nicht indiziert. Im Einzelfall kann der Einsatz von Ezetimib als Kombinationspartner für Statine bei Patienten mit hohem Risiko und sehr hohen LDL-Cholesterinwerten erwogen werden, bei denen die erwünschte LDL-Reduktion mit einem ausreichend dosierten Statin nicht erzielt werden kann, obgleich auch hier für Ezetimib kein über den Statineffekt hinausgehender, zusätzlicher Nutzen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos gesichert ist.	

⁷⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht A10-02 Ezetimib bei Hypercholesterinämie Kurzfassung; 2011. Langfassung: https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf

⁷⁶ Kastelein John JP. Simvastatin with or without Ezetimibe in familial hypercholesterinemia. NEJM 2008; 358: 1431-1441

⁷⁷ Rossebø AB, Pedersen TR, et al. for the SEAS Investigators. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis N Engl J Med 2008; 359:1343-1356 September 25, 2008 DOI: 10.1056/NEJMoa0804602; <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0804602>

⁷⁸ [ati 2008;38:8-9 zur SEAS-Studie](#)

Tabelle 4.2.2.12B Metaanalyse zu Effekten von Ezetimib

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Einschlusskrite- rien	Outcomes
IQWiG 2011 ⁷⁹	Bis 28.4.2011 2RCT 1283 Pat. ENHANCE ARBITER-6- HALTS	RCT Ezetimib vs. Pla- cebo	<p>Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ezetimib und Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) für die Zielgrößen Gesamtmortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, p = 0,578) und vaskuläre kardiale Mortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, p = 0,578).</p> <p>Vaskuläre zerebrale und vaskuläre nichtkardiale / nichtzerebrale tödliche Ereignisse traten nicht auf.</p> <p>Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) lag für die Zielgröße Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Ezetimib vor (7 / 176 vs. 1 / 187, p = 0,028).</p> <p>Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wurde als hoch bewertet, da unklar blieb, ob die Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>Hinsichtlich der Zielgröße vaskuläre kardiale Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 / 176 vs. 1 / 187, p = 0,110).</p> <p>Auch das Ergebnis für diesen Endpunkt ist potenziell hoch verzerrt...</p> <p>Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die erhobenen vaskulären kardialen Ereignisse Myokardinfarkt (3 / 357 vs. 2 / 363 Patienten mit Ereignis, p = 0,666) und Revaskularisierungen (6 / 357 vs. 5 / 363 Patienten mit Ereignis, p = 0,789). Wieder-belebungen nach Herzstillstand traten nicht auf. Auch hinsichtlich der vaskulären zerebralen Morbidität (Schlaganfälle) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen vor (1 / 357 vs. 1 / 363, p > 0,999). Daten zur vaskulären nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.</p> <p>Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) zeigte sich hinsichtlich der vaskulären kardialen Morbidität (Revaskularisierungen) kein statistisch signifikanter Unterschied (3 / 165 vs. 0 / 160 Patienten mit Ereignis, p = 0,091). Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei als hoch bewerte...</p>

Ezetimib hemmt die Cholesterinresorption aus dem Darm und senkt damit die LDL-Konzentration etwa so stark wie ein Statin. Weil die Statine einen Kompensationsweg der Leber hemmen, ergänzen sich die beiden Therapeutika und wirken überadditiv bei der Lipidsenkung. Deswegen wurde es meist zusammen mit Statinen getestet (Kastelein 2008⁸⁰, Taylor 2009⁸¹, Rossebo 2008⁸², Baigent 2011⁸³). Allerdings konnten diese Studien bisher keinen Wirksamkeitsnachweis liefern.

Auch die SHARP-Studie (Baigent 2011) ist dafür nicht geeignet: die kombinierte Gabe von 20mg Simvastatin und 10mg Ezetrol konnte bei dem Klientel an nierenkranken Patienten zwar Morbidität und Sterblichkeit senken, doch war dieser Effekt nicht stärker, als im Vergleich mit Subgruppenanalysen anderer Studien durch die alleinige Statingabe zu erwarten war.

⁷⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht A10-02 Ezetimib bei Hypercholesterinämie Kurzfassung; 2011. Langfassung: https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf

⁸⁰ Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwindeman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-43.

⁸¹ Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361:2113-22.

⁸² Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-56.

⁸³ Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92.

Das IQWiG Gutachten 2011⁸⁴ zur Nutzenbewertung von Ezetimib in Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten mit Hypercholesterinämie beruht auf einer gründlichen Evidenzrecherche und bewertete zwei Studien: ENHANCE⁸⁵ (Basistherapie Statin, Vergleichstherapie Placebo) und ARBITER-6-HALTS⁸⁶ (Basistherapie Statin, Vergleichstherapie Niacin).

Es fanden sich keine Unterschiede zur Placebothherapie bezüglich Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung. Gegenüber Niacin erlitten sogar mehr Patienten aus der Ezetimibgruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts bestehend aus Tod aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ($p = 0,04$).

Die Publikation der vorab diskutierten Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie⁸⁷ wird für 2015 erwartet. Allerdings sind diese für die Primärprävention nicht relevant, denn hier wurde ein Hochrisikoklientel (Patienten nach frischem Herzinfarkt) untersucht. (Sollten die Daten in einem Peer-reviewed Journal den vorab diskutierten entsprechen, so wäre im Vergleich zur PROVE-IT-Studie die Kombibehandlung einer Statin-Hochdosisbehandlung eher unterlegen).

Zulassung und Verordnungsfähigkeit:

Ezetimib ist in Kombination mit oder statt einem Statin zugelassen zur Behandlung bei primärer Hypercholesterinämie, homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und der homozygoten Sitosterinämie (Phytosterinämie). (Fachinformation 2012)⁸⁸

Damit ist Ezetimib weiterhin nicht für die Monotherapie geeignet - außer bei der extrem seltenen familiären Sitosterolämie. Nur in seltenen Ausnahmen kann Ezetimib zusammen mit Statinen bei Patienten mit hohem Risiko und sehr hohen LDL-Werten erwogen werden.

⁸⁴ (IQWiG) IQWiG. Abschlussbericht A10-02 Ezetimib bei Hypercholesterinämie Kurzfassung 2011. Available from: https://www.iqwig.de/download/A10-02_Kurzfassung_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf. Accessed: 2013-08-09

⁸⁵ Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361:2113-22.

⁸⁶ Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-43.

⁸⁷ Cannon CP, Giugliano RP, Blazing M for the IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): Comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal* November 2008 Volume 156, Issue 5, Pages 826–832. <http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703%2808%2900656-X/pdf> (accessed 2015_01_08)

⁸⁸ GMBH MSD. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ezetrol (Ezetimib) 10 mg Tabletten. Rote Liste Service GmbH FachInfo-Service 2012.

3.6.2.2.7 Zu 6. Effekte von Nikotinsäure/Niacin auf Mortalität / Morbidität in der Primärprävention

Tabelle 4.2.2.12C Leitlinienanalysen zu Effekten von Nikotinsäure Niacin

3.6.2.12	Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Andere Wirkstoffe als Statine -oder bei Unverträglichkeit Fibrate-sollten bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiäre Hypercholesterinämie wegen fehlendem Nutzenbeweis <u>nicht</u> verwendet werden.	
Wirkstoff	Levels of Evidence	De Novo Recherche
Nicotinsäure / Niacin	T1b	Metaanalysen: Bruckert 2010 ⁸⁹ (89) Lavigne 2013 ⁹⁰ [270] Studien: HPS2-THRIVE ⁹¹ , AIM-HIGH ⁹²
Hessen 2011	-	
ESC 2012	Fibrates and niacin are used primarily for triglyceride lowering and increasing HDL cholesterol, while fish oils (omega-3 fatty acids) in doses of 2–4 g/day are used for triglyceride lowering. 479,499 ...Patients with dyslipidaemia, particularly those with established CVD, diabetes, or asymptomatic high-risk individuals, may not always reach treatment targets. Therefore, combination treatment may be needed.	
CCS 2013	In those at highest risk all options should be exercised before changing to alternative lipid-lowering therapy or withdrawing all lipid-lowering treatment. Lower dose combination therapy remains an option for these subjects. Strong emphasis should be put on a more aggressive nonpharmacologic approach such as diet modulation and exercise. For subjects at lower risk who do not tolerate statin therapy, a re-evaluation of the need for lipid lowering therapy should precede a change to alternative therapy because outcomes studies are not as robust.	
AHA / ACC 2013	In individuals who are candidates for statin treatment but are completely statin intolerant, it is reasonable to use nonstatin cholesterol-lowering drugs that have been shown to reduce ASCVD events in RCTs if the ASCVD risk-reduction benefits outweigh the potential for adverse effects. E – IIa B 90, 103, 113-118	
NICE 2014	1.3.46 Do not offer nicotinic acid (niacin) for the prevention of CVD to any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • people who are being treated for primary prevention • people who are being treated for secondary prevention • people with CKD • people with type 1 diabetes • people with type 2 diabetes. [new 2014] 	
AKdÄ 2011	Nicotinsäure: Nachweise für die primärpräventive Wirksamkeit von Nikotinsäure fehlen. Nikotinsäurederivate können erwogen werden, wenn eine Therapie mit Statinen aufgrund von Unverträglichkeiten nicht möglich ist. Eine weitere, allerdings auch nicht bezüglich klinischer Endpunkte gesicherte Option für Nikotinsäure-präparate besteht in der Kombination mit Statinen, wenn bei gemischten Dyslipidämien eine zusätzliche Reduktion von Triglyceriden oder Lp(a) sowie eine HDL-Cholesterinerhöhung erreicht werden soll. (23, 40)	

Nicotinsäure senkt die als Risikofaktoren bekannten Serumwerte von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyceride sowie Lipoprotein(a) und erhöht das HDL-C. Niacin wird als Mono- oder Kombinationstherapie bei Dyslipidämie und erhöhtem kardiovaskulären Risiko eingesetzt. Weil koronare Ereignisse in neueren Niacin-Studien oft unabhängig von Veränderungen der Lipidwerte

⁸⁹ Bruckert E, Labreuche J, Amarencio P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;210:353–61.

⁹⁰ Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:440–46.

⁹¹ Group H-TC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *European Heart Journal* 2013.

⁹² Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67.

auftraten bzw. ausblieben, werden analog den Statinen auch sogen. pleiotrope Effekte diskutiert. (Lavigne 2013)

Die Referenz-Leitlinien treffen unterschiedliche Aussagen zum Nutzen der Nikotinsäure: die NICE- und AKdÄ-Autoren (NICE 2008, NICE 2014, AKdÄ 2012) sehen keine Belege für eine Senkung kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität, die anderen Leitlinienautoren empfehlen sie teilweise als wichtige Ergänzung oder Ausweichmöglichkeit bei unzureichender Statinbehandlung. (WHO 2007, SIGN 2007, ESC 2012, DGK 2007)

Aktuell wurden zwei große randomisierte placebokontrollierte Studien (HPS2-THRIVE⁹³, AIM-HIGH⁹⁴) wegen fehlender Wirksamkeit bei wahrscheinlich erhöhter Rate unerwünschter Wirkungen vorzeitig abgebrochen. Vorherige Meta-Analysen gingen mit (Lavigne 2013⁹⁵) oder ohne (Bruckert 2010⁹⁶) Einbeziehung der AIM-HIGH –Ergebnisse von einer Senkung kardiovaskulärer Ereignisse um etwa 25% bei Menschen mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen aus. Allerdings auch diese Metaanalysen fanden nur Sekundärpräventions-Studien mit klinisch relevanten Endpunkten.

Bei Einbeziehung der negativen HPS-2-THRIVE Ergebnisse ist wegen der großen Probandenzahl darin auch in Metaanalysen nicht mehr mit relevanten Gesamtergebnissen zu rechnen, so dass zumindest für eine Kombinationsbehandlung mit Niacin und Statinen ein Nutzen unwahrscheinlich ist.

Für die Primärprävention liegen keine Interventionsstudien mit klinisch relevanten Endpunkten vor - insofern kann im Rahmen dieser Leitlinie keine Empfehlung dafür ausgesprochen werden, Niacin-Präparate einzeln oder in Kombination außerhalb von Studien zu verwenden.

Zulassung und Verordnungsfähigkeit:

Nicotinsäurehaltige Präparate sind in Deutschland zur Behandlung der kombinierten Dyslipidämie (insbesondere bei Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin, erhöhten Triglyzeriden und niedrigem HDL-Cholesterin) und der primären Hypercholesterinämie zugelassen. (AMR Anlage III).⁹⁷ Der Vertrieb eines Kombinationspräparates aus Nikotinsäure und Laropirant wurde vom Hersteller im Januar 2013 nach Bekanntwerden der Studien-Ergebnisse der HPS-2-THRIVE weltweit eingestellt.⁹⁸

⁹³ Group H-TC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *European Heart Journal* 2013.

⁹⁴ Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67.

⁹⁵ Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:440-6.

⁹⁶ Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210:353-61.

⁹⁷ Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten, (2012).

⁹⁸ Group H-TC. Niacin causes serious unexpected side-effects, but no worth while benefits, for patients who are at increased risk of heart attacks and strokes The HPS2-THRIVE website: <http://www.thrivestudy.org>; HPS2-THRIVE

3.6.2.2.8 Zu 7. Effekte von Anionenaustauschern auf Mortalität / Morbidität in der Primärprävention

Tabelle 4.2.2.12D Leitlinienanalysen zu Effekten von Anionenaustauschern

3.6.2.12	Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Andere Wirkstoffe als Statine -oder bei Unverträglichkeit Fibrate-sollten bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiäre Hypercholesterinämie wegen fehlendem Nutzenbeweis <u>nicht</u> verwendet werden.	
Wirkstoff	Levels of Evidence	De Novo Recherche
Anionenaustauscher	T1b	Studien: Ryan 1975, LRC-CPPT 1984, Dorr 1978, Ruoff 1978, Gundersen 1976 (90–94)
Hessen 2011	Für Ionenaustauscher und Omega-Liponsäure liegen keine relevanten Endpunktstudien vor, die ihren Einsatz begründen...	
ESC 2012	Non-statin treatment: selective cholesterol absorption inhibitors are not used as monotherapy to decrease LDL cholesterol concentrations. Bile acid sequestrants also decrease total and LDL cholesterol but tend to increase triglyceride concentrations. ...Patients with dyslipidaemia, particularly those with established CVD, diabetes, or asymptomatic high-risk individuals, may not always reach treatment targets. Therefore, combination treatment may be needed. Combinations of a statin and a bile acid sequestrant or a combination of a statin and ezetimibe can be used for greater reduction of LDL cholesterol than can be achieved with either drug alone. Another advantage of combination therapy is that lower doses of statins can be used,...	
CCS 2013	In those at highest risk all options should be exercised before changing to alternative lipid-lowering therapy or withdrawing all lipid-lowering treatment. Lower dose combination therapy remains an option for these subjects. Strong emphasis should be put on a more aggressive nonpharmacologic approach such as diet modulation and exercise. For subjects at lower risk who do not tolerate statin therapy, a re-evaluation of the need for lipid lowering therapy should precede a change to alternative therapy because outcomes studies are not as robust.	
AHA / ACC 2013	In individuals who are candidates for statin treatment but are completely statin intolerant, it is reasonable to use nonstatin cholesterol-lowering drugs that have been shown to reduce ASCVD events in RCTs if the ASCVD risk-reduction benefits outweigh the potential for adverse effects. E – IIa B 90, 103, 113-118	
NICE 2014	1.3.47 Do not offer a bile acid sequestrant (anion exchange resin)... ... for the prevention of CVD to any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • people who are being treated for primary prevention • people who are being treated for secondary prevention • people with CKD • people with type 1 diabetes • people with type 2 diabetes. [new 2014] 	
AKdÄ 2011	Für Colestyramin konnte in der LRC-Studie bei Patienten mit Hypercholesterinämie ohne KHK eine Senkung des kombinierten primären Endpunktes, bestehend aus nichttödlichem Myokardinfarkt und/oder koronarer Mortalität (Colestyramin 7 %; Plazebo 8,6 %; ARR 1,6 %; NNT 63 für 7,4 Jahre), nicht jedoch der Gesamtmortalität gezeigt werden (197;198). Für Anionenaustauscher fehlen die soliden und konsistenten Belege aus mehreren klinischen Studien zur kardiovaskulären Risikoreduktion, über die wir bei Statinen verfügen. Hinzu kommen beeinträchtigende Nebenwirkungen, die zu einer verminderten Einnahmetreue beitragen können. Anionenaustauscher können daher grundsätzlich nicht für den Routineeinsatz im Rahmen der kardiovaskulären Prävention empfohlen werden. Ihre Gabe kann erwogen werden, wenn Statine unverträglich sind oder die erwünschte Wirkung nicht (allein) mit einem Statin zu erreichen ist, z. B. um eine Lipidapherese zu vermeiden.	

Anionenaustauscher wie Colestyramin wirken im Darm durch Bindung und damit vermehrte Ausscheidung von Gallensäuren. Durch die erforderliche Neusynthese von Gallensäuren wird Cholesterin verbraucht und die Blutspiegel gesenkt. Durch die verringerte Fettresorption kann die Aufnahme fettlöslicher Vitamine (E,D,K,A) vermindert werden. Sehr häufig treten Verdauungsbeschwerden auf.

Nur in der LRC-Studie (LRC-CPPT 1984) konnte Colestyramin bei Patienten mit Hypercholesterinämie den kombinierten primären Endpunkt senken (nichttödlicher Myokardinfarkt und/oder koronarer Mortalität) nicht jedoch die Gesamtmortalität.

Werden die Daten auch der anderen 4 auffindbaren placebokontrollierten primärpräventiven Studien mit Colestipol zusammen bewertet, ergeben sich keine signifikanten Senkungen der Gesamtmortalität, der kardialen Ereignisse oder der kardialen Mortalität. (siehe Tabelle 4.2.2.12E) (Ryan 1975, LRC-CPPT 1984, Dorr 1978, Ruoff 1978, Gundersen 1976)

Neuere placebokontrollierte Studien (innerhalb der letzten 10 Jahre) fanden sich nicht.

Die meisten Leitlinien erwähnen die dürftige Datenlage, einige lehnen die Verwendung ganz ab (Hessen, NICE 2014) andere sehen Anionenaustauscher noch als Option bei mangender Statin-Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit und zur Vermeidung einer Lipid-Apherese (ESC 2012, AKdÄ 2012, CCS 2013, AHA/ACC 2013)

Angesichts der dünnen Datenlage bezüglich Senkung des kardiovaskulären Risikos und die häufigen lästigen Nebenwirkungen sind Anionenaustauscher nachrangige Therapeutika, die nicht für den Routinegebrauch empfohlen werden können.

Cholestyramin und Colesevelam sind in Deutschland in Kombination mit Statinen oder auch als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zugelassen, wenn Statine unzureichend wirken oder unverträglich sind. Auch eine Kombination mit Ezetimib ist zulässig.

Tabelle 4.2.2.12E: Endpunkte der Cholestyramin/Colestipol- Therapiestudien

Cholestyramin, Colestipol	Mortalität gesamt	Kardiale Mortalität	Kardiale Ereignisse	Cerebrale Ereignisse	Kardiovaskuläre Ereignisse
Relatives Risiko (95% CI)	n.s. 0,87 (0,67- 1,12)	n.s. 0,94 (0,78- 1,12)	-	-	-
Absolut bei 20% Risiko	-	-			
Absolut bei 50% Risiko	-	-			
Level of Evidence	T1b	T1b			
Quelle: Metaanalyse aus den Daten von 5 placebokontrollierten primärpräventiven RCT an Patienten mit erhöhtem LDL. 1 x Cholestyramin (LRC-CPPT 1984) und 4 x Colestipol (Ryan 1975, , Dorr 1978, Ruoff 1978, Gundersen 1976) Auswertung mit Datenbank von www.trialresultscenter.org					

3.6.2.2.9 Zu 8. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Mortalität / Morbidität in der Primärprävention

Tabelle 4.2.2.12F Leitlinienanalysen zu Effekten von Omega-3-Fettsäuren / Sonstigen

3.6.2.12F	Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Andere Wirkstoffe als Statine -oder bei Unverträglichkeit Fibrate-sollten bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiäre Hypercholesterinämie wegen fehlendem Nutzenbeweis nicht verwendet werden.	
Wirkstoff	Levels of Evidence	De Novo Recherche
Omega-3-Fettsäuren und sonstige Lipidsenker	T1b	Metaanalyse: Rizos 2012 ⁹⁹ (95)
Hessen 2011	Omega-3-Fettsäuren konnten in einem Review keinen Vorteil in der Prävention und der Behandlung der KHK gegenüber Placebo zeigen [125] ¹⁰⁰ .	
ESC 2012	-	
CCS 2013	In those at highest risk all options should be exercised before changing to alternative lipid-lowering therapy or withdrawing all lipid-lowering treatment. Lower dose combination therapy remains an option for these subjects. Strong emphasis should be put on a more aggressive nonpharmacologic approach such as diet modulation and exercise. For subjects at lower risk who do not tolerate statin therapy, a re-evaluation of the need for lipid lowering therapy should precede a change to alternative therapy because outcomes studies are not as robust.	
AHA / ACC 2013	In individuals who are candidates for statin treatment but are completely statin intolerant, it is reasonable to use nonstatin cholesterol-lowering drugs that have been shown to reduce ASCVD events in RCTs if the ASCVD risk-reduction benefits outweigh the potential for adverse effects. E – IIa B 90, 103, 113-118	
NICE 2014	1.3.48 Do not offer omega-3 fatty acid compounds... ... for the prevention of CVD to any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • people who are being treated for primary prevention • people who are being treated for secondary prevention • people with CKD • people with type 1 diabetes • people with type 2 diabetes. [new 2014] 	
AKdÄ 2011	Für pflanzliche Sterole liegen keine Belege vor, die eine Beeinflussung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität oder der Gesamtmortalität nachweisen. Die Evidenz ist daher unzureichend für eine Empfehlung (23). Die Ergebnisse vorliegender Studien zu einer Supplementation von Vitaminen haben keine günstigen Wirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachweisen können (220;253–262). Ein HTA-Report der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (263) sowie kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit von Knoblauchpräparaten ließen keinen relevanten und konsistenten Effekt auf die Serumlipide erkennen (264–269). Auch für Artischockenpräparate gibt es keine überzeugenden Daten zum Einfluss auf die Lipidwerte (270). Für beide Phytopharmaka fehlen Ergebnisse zu klinischen Endpunkten.	

Omega-3-Fettsäuren können in höheren Dosierungen (2-4g/Tag) die Serum-Triglyceride senken und sind dafür auch (noch) zugelassen.

In drei aktuellen und umfassenden Metaanalysen (Kotwal 2012¹⁰¹, Rizos 2012¹⁰², Kwak 2012¹⁰³) fand sich weder in der Primär- noch in der Sekundärprävention ein relevanter Effekt von zusätz-

⁹⁹ Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2012;308:1024–33.

¹⁰⁰ Hooper L et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane database of systematic reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177.pub2.

¹⁰¹ Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5:808-18.

¹⁰² Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 308:1024-33.

¹⁰³ Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG, Korean Meta-analysis Study G. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172:686-94.

licher Gabe (Supplementation) von Omega-3-Fettsäuren auf Gesamtsterblichkeit, kardiovaskuläre Sterblichkeit, kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinfarkte oder Schlaganfälle. (Lediglich in der wegen offenem Designs und fehlenden Nachbeobachtungsdaten problematischen GISSI-Studie¹⁰⁴ zeigte sich in den ersten 4 Wochen nach einem Herzinfarkt ein geringer Effekt auf kardiale Mortalität – dieser Effekt war aber in den o.g. Metaanalysen nicht mehr nachweisbar).

Tabelle 4.2.2.12 G klinische Effekte von Omega-3-Fettsäuren / Sonstigen

Omega-3-Fettsäuren	Mortalität gesamt	Kardiale Mortalität	Kardiale Ereignisse	Cerebrale Ereignisse	Kardiovaskuläre Ereignisse
Relatives Risiko (95% KI)	n.s. RR, 0.96; (0.91 - 1.02)	n.s. RR, 0.91; 95% CI, 0.85 to 0.98	n.s. RR, 0.89; 95% CI, 0.76 to 1.04	n.s. RR, 1.05; 95% CI, 0.93 to 1.18	
Absolut bei 20% Risiko					
Absolut bei 50% Risiko					
Level of Evidence	T1a	T1a	T1a	T1a	
Quelle: Rizos 2012					

Tabelle 4.2.2.12H Metaanalysen zu Effekten von Omega-3-Fettsäuren

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Eingeschlossene Studien	Interventionen	Outcomes
Rizos 2012	Bis August 2012 20 studies 68 680 Pat.		No statistically significant association was observed - with all-cause mortality (RR, 0.96; 95% CI, 0.91 to 1.02; risk reduction [RD] -0.004, 95% CI, -0.01 to 0.02), - cardiac death (RR, 0.91; 95% CI, 0.85 to 0.98; RD, -0.01; 95% CI, -0.02 to 0.00), - sudden death (RR, 0.87; 95% CI, 0.75 to 1.01; RD, -0.003; 95% CI, -0.012 to 0.006), - myocardial infarction (RR, 0.89; 95% CI, 0.76 to 1.04; RD, -0.002; 95% CI, -0.007 to 0.002), - and stroke (RR, 1.05; 95% CI, 0.93 to 1.18; RD, 0.001; 95% CI, -0.002 to 0.004) when all supplement studies were considered.
Kotwal 2012 ¹⁰⁵	1946 – 2011 20 Studien 63.030 Pat.	Adults randomized studies using dietary supplements, dietary interventions, or both.	There was no overall effect of ω -3 FA - on composite cardiovascular events (relative risk [RR]=0.96; 95% confidence interval [CI], 0.90-1.03; P=0.24) - or on total mortality (RR=0.95; 95% CI, 0.86-1.04; P=0.28). ω -3 FA did protect against vascular death (RR=0.86; 95% CI, 0.75-0.99; P=0.03)

¹⁰⁴ GISSI Prevenzione trial group. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354:447-55.

¹ ¹⁰⁵ Kotwal S, Jun M, Sullivan D. Omega 3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes - Systematic Review and Meta-Analysis *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012; 5: 808-818 Published online before print October 30, 2012, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966168

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Interventionen	Outcomes
		comparison ω-3 FA and control >Pat.years of fol- low-up Crossover ex- cluded	but not coronary events (RR=0.86; 95% CI, 0.67-1.11; P=0.24). There was no effect on arrhythmia (RR=0.99; 95% CI, 0.85-1.16; P=0.92) or cerebrovascular events (RR=1.03; 95% CI, 0.92-1.16; P=0.59). Adverse events were more common in the treatment group than the placebo group (RR=1.18, 95% CI, 1.02-1.37; P=0.03), pre- dominantly because of an excess of gastrointestinal side effects.
Kwak 2012 ¹⁰⁶	Bis April 2011 14 RCT 20.485 Pat	RCT doubleblind - Placebo-controlled CVD omega-3 fatty acid supplements for at least 1 year; outcome measures CHD or CVD events or death, all-cause mortality, CHF, TIA, stroke,	Supplementation with omega-3 fatty acids did not reduce the risk of overall cardiovascular events (relative risk, 0.99; 95% CI, 0.89- 1.09), all-cause mortality, sudden cardiac death, myocardial in- farction, congestive heart failure, or transient ischemic attack and stroke. There was a small reduction in cardiovascular death (relative risk, 0.91; 95% CI, 0.84-0.99), which disappeared when we excluded a study with major methodological problems. Furthermore, no significant preventive effect was observed in subgroup analyses by the following: country location, inland or coastal geographic area, history of CVD, concomitant medication use, type of placebo material in the trial, methodological quality of the trial, duration of treatment, dosage of eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid, or use of fish oil supplementation only as treatment.

Zu weiteren lipidmodifizierenden Substanzen stellt die Leitlinie der AKdÄ (2011) fest:

„...Für **pflanzliche Sterole** liegen keine Belege vor, die eine Beeinflussung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität oder der Gesamtmortalität nachweisen. Die Evidenz ist daher unzureichend für eine Empfehlung (23¹⁰⁷).

Die Ergebnisse vorliegender Studien zu einer Supplementation von **Vitaminen** haben keine günstigen Wirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachweisen können (220¹⁰⁸; 253–262¹⁰⁹).

¹⁰⁶ Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med. 2012 May 14;172(9):686-94. doi: 10.1001/archinternmed.2012.262

¹⁰⁷ National Institute for Clinical Excellence: Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. Developed by the National Collaborating Centre for Primary Care. London, Mai 2008.

¹⁰⁸ Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of CHD. N Engl J Med 2001; 345: 1583–1592.

¹⁰⁹ 253 GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico): Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447–455.

254 Freedman JE: Antioxidant versus lipid-altering therapy - some answers, more questions. N Engl J Med 2001; 345: 1636–1637.

255 Thiery J, Teupser D: [Is supplemental vitamin E for prevention of coronary heart disease of value?]. Internist (Berl) 1997; 38: 168–176.

256 Lee IM, Cook NR, Gaziano JM et al.: Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 56–65.

257 Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al.: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005; 142: 37–46.

258 Shekelle PG, Morton SC, Jungvig LK et al.: Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. J Gen Intern Med 2004; 19: 380–389.

259 Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al.: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. Lancet 2003; 361: 2017–2023.

260 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al.: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 297: 842–857.

261 Belch J, MacCuish A, Campbell I et al.: The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008; 337: a1840.

262 Hankey GJ: Nutrition and the risk of stroke. Lancet Neurol 2012; 11: 66–81.

Ein HTA-Report der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (263¹¹⁰) sowie kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit von **Knoblauchpräparaten** ließen keinen relevanten und konsistenten Effekt auf die Serumlipide erkennen (264–269¹¹¹).

Auch für **Artischockenpräparate** gibt es keine überzeugenden Daten zum Einfluss auf die Lipidwerte (270¹¹²). Für beide Phytopharmaka fehlen Ergebnisse zu klinischen Endpunkten....“

¹¹⁰ Agency for healthcare research and quality (AHRQ): Garlic: Effects on cardiovascular risks and disease, protective effects against cancer, and clinical adverse effects. Evidence report/technology assessment: Number 20. AHRQ Publication No. 01-E022, October 2000. Rockville, MD. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hserta&part=>

¹¹¹ **264** Berthold HK, Sudhop T, von Bergmann K: Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 279: 1900–1902.

265 Neil HA, Silagy CA, Lancaster T et al.: Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and metaanalysis. J R Coll Physicians Lond 1996; 30: 329–334.

266 Stevinson C, Pittler MH, Ernst E: Garlic for treating hypercholesterolemia. A metaanalysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med 2000; 133: 420–429.

267 Gardner CD, Lawson LD, Block E et al.: Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. Arch Intern Med 2007; 167: 346–353.

268 Sobenin IA, Andrianova IV, Demidova ON et al.: Lipid-lowering effects of time-released garlic powder tablets in double-blinded placebo-controlled randomized study. J Atheroscler Thromb 2008; 15: 334–338.

269 van Doorn MB, Espirito Santo SM, Meijer P et al.: Effect of garlic powder on C-reactive protein and plasma lipids in overweight and smoking subjects. Am J Clin Nutr 2006; 84: 1324–1329.

¹¹² Pittler MH, Thompson CO, Ernst E: Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. Cochrane Database Syst Rev 2002; Issue 3: CD003335.

3.6.2.2.10 Zu 9. Kombination von Lipidsenkern

Tabelle 4.2.2.13A Leitlinienanalysen zur Kombination verschiedener Lipidsenker

3.6.2.13	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Kombination verschiedener Lipidsenker sollte nicht verwendet werden (ggf. mit Ausnahme von Ezetimib plus Statin bei familiärer Hypercholesterinämie)
Level of evidence T Ib	Leitlinien: NICE 2014 De Novo Recherche: Metaanalyse Sharma 2009 ¹¹³ 114(96)
Hessen 2011	-
ESC 2012	There are insufficient data to prove whether combination treatment with different lipid-lowering drugs can reduce the risk of CVD events and mortality. Patients with dyslipidaemia, particularly those with established CVD, diabetes, or asymptomatic high-risk individuals, may not always reach treatment targets. Therefore, combination treatment may be needed.
CCS 2013	In those at highest risk all options should be exercised before changing to alternative lipid-lowering therapy or withdrawing all lipid-lowering treatment. Lower dose combination therapy remains an option for these subjects. ...
AHA / ACC 2013	In individuals at higher ASCVD risk receiving the maximum tolerated intensity of statin therapy who continue to have a less-than-anticipated therapeutic response, addition of a nonstatin cholesterol-lowering drug(s) may be considered if the ASCVD risk-reduction benefits outweigh the potential for adverse effects. Higher-risk individuals include: <ul style="list-style-type: none"> • Individuals with <i>clinical</i> ASCVD‡ <75 years of age. • Individuals with baseline LDL-C ≥190 mg/dL. • Individuals 40 to 75 years of age with diabetes mellitus. Preference should be given to nonstatin cholesterol-lowering drugs shown to reduce ASCVD events in RCTs. E – IIb C (9,14,110- 112)
NICE 2014	1.3.50 Do not offer the combination of a bile acid sequestrant (anion exchange resin), fibrate, nicotinic acid or omega-3 fatty acid compound with a statin for the primary or secondary prevention of CVD. [new 2014]
AKdÄ 2011	Die Intention bestand darin, mit einer empirisch oder pharmakologisch plausiblen Kombinations-therapie bei primären Hypercholesterinämien mit einer sehr ausgeprägten und gegenüber einer Monotherapie refraktären LDL-Cholesterinerhöhung eine weitere Reduktion der Lipidkonzentration und damit des kardiovaskulären Risikos zu erreichen (115).Für keine der aufgezeigten Kombinationen finden sich, auch bei günstiger Beeinflussung der Lipidparameter, sichere Beweise zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die bei zusätzlicher Gabe über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen (117),.... ...Grundsätzlich sollte daher bei unzureichender Wirkung zunächst die Statindosierung in der Monotherapie gesteigert werden. Bei dann noch unzureichender Wirkung oder eingeschränkter Verträglichkeit von Statinen kommt bei hohem kardiovaskulärem Risiko eine Kombinationsbehandlung in Betracht. Bei sehr ausgeprägten Hyperlipoproteinämien, z. B. familiären Hypercholesterinämien mit hohem kardiovaskulärem Risiko, können für ausgewählte Patienten gegebenenfalls auch Dreifachkombinationen, z. B. zur Vermeidung einer Lipidapherese, eingesetzt werden, obwohl auch hierzu sichere Belege zum Nutzen fehlen.

¹¹³ Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Annals of internal medicine*. 2009;151:622–30.

Tabelle 4.2.2.13B Metaanalysen zur Kombination verschiedener Lipidsenker

Autor; Jahr, Qualität	Zeitraum, Einge- schlossene Studien	Interventionen	Outcomes
Sharma 2009	98 RCT 4 non-RCT ? Pat.	1966 – 200 English Language Adults compared combi- nations of statins plus bile-acid sequestrants, fi- brates, ezetimibe, niacin, or Omega-3 fatty acids with statin monother- apy.	<p>Three fair- to poor-quality RCTs comparing statin–ezetimibe and statin–fibrate with high-dose statin monotherapy reported all-cause mortality in high risk patients, but none specified vascular death. Death was rare, and no difference between treatments was noted.</p> <p>Meta-analysis of 14 short-term fair-quality trials ($n = 6.275$) that used various doses and types of statins in combination with ezetimibe compared with statin monotherapy in high-risk patients showed no statistically significant difference (but a wide confidence bound) in mortality (OR, 0.61 [95% CI, 0.22 to 1.71])</p> <p>In an analysis unrestricted by patient risk and dose, we metaanalyzed 3 fair-quality trials with more than 18. 000 participants for the statin–Omega-3 fatty acids combination and found no statistically significant difference in mortality (OR, 1.08 [CI, 0.91 to 1.28])</p>

3.6.2.2.11 Zu 10. Indikationen zur Überweisung

Tabelle 4.2.2.14A Indikationen zur Überweisung

3.6.2.14	Expertenkonsens
Empfehlungsgrad B	Bei frühzeitig oder besonders ausgeprägt auftretender kardiovaskulärer Erkrankung, insbesondere bei familiärer Häufung bzw. stark erhöhten Cholesterinwerten sollte eine Überweisung zur spezialisierten Versorgungsebene erfolgen, wenn sich aus weiterer Diagnostik ggf. relevante therapeutische Konsequenzen ergeben können.
Level of evidence GCP	Leitlinienkonsens: Leitlinien: NICE 2014 De Novo Recherche: Metaanalyse Sharma 2009(61–63)
Hessen 2011	-
ESC 2012	Patients who could have genetic dyslipidaemias such as familial hypercholesterolaemia should, if possible, be referred for specialist evaluation, which might include a molecular genetic diagnosis.
CCS 2013	-
AHA / ACC 2013	-
NICE 2014	1.3.8 Arrange for specialist assessment of people with a total cholesterol concentration of more than 9.0 mmol/litre or a non-HDL cholesterol concentration of more than 7.5 mmol/litre even in the absence of a first-degree family history of premature coronary heart disease. [new 2014] 1.3.9 Refer for urgent specialist review if a person has a triglyceride concentration of more than 20 mmol/litre that is not a result of excess alcohol or poor glycaemic control. [new 2014] 1.3.10 In people with a triglyceride concentration between 10 and 20 mmol/litre: repeat the triglyceride measurement with a fasting test (after an interval of 5 days, but within 2 weeks) and review for potential secondary causes of hyperlipidaemia and seek specialist advice if the triglyceride concentration remains above 10 mmol/litre. [new 2014] 1.3.11 In people with a triglyceride concentration between 4.5 and 9.9 mmol/litre: be aware that the CVD risk may be underestimated by risk assessment tools and optimise the management of other CVD risk factors present and seek specialist advice if non-HDL cholesterol concentration is more than 7.5 mmol/ litre. [new 2014]
AKdÄ 2011	Seltenere ausgeprägte Erhöhungen von Cholesterin (> 300 mg/dl) und Triglyzeriden (> 400 mg/dl) können unter dem Verdacht auf eine Typ-III-(Remnant-)Hyperlipoproteinämie die Überweisung an spezialisierte Zentren notwendig machen.

Diagnose und Behandlung der familiären Hypercholesterinämie (FH) (Klose 2014)¹¹⁵:

„Die klinische Diagnose FH wird bei erhöhtem LDL-Cholesterin (> 190 mg/dL, 4,9 mmol/L), positiver Familienanamnese für Hypercholesterinämie und frühzeitiger koronarer Herzerkrankung oder bei Nachweis von Xanthomen gestellt....

... Als Behandlungsziele werden basierend auf Beobachtungsstudien eine LDL-Cholesterinsenkung von über 50 % oder ein LDL-Cholesterin < 100 mg/dL (2,6 mmol/L) (Kinder < 135 mg/dL [3,5 mmol/L]) empfohlen. Bei klinisch manifester Atherosklerose gilt ein noch niedrigerer Zielwert (< 70 mg/dL [1,8 mmol/L])...

... Sind diese Zielwerte nicht zu erreichen, wird eine Absenkung des LDL-C um mindestens 50 % unter Einsatz des wirkungsstärksten Statins in der maximal vertragenen, zugelassenen Dosierung gefordert (7¹¹⁶, 21¹¹⁷, 22¹¹⁸, 39¹¹⁹, e12¹²⁰)...

... In einer holländischen heterozygoten FH (heFH)-Kohorte (n = 2 146) glich sich das Myokardinfarktrisiko von 6,7/1 000 Patientenjahre statinbehandelter FH-Patienten dem der Allgemeinbevölkerung Rotterdams von 4,1/1 000 Patientenjahre an (e10¹²¹)...

... Bei unzureichender LDL-C-Senkung unter der höchsten vertragenen Dosis eines potenten Statins erfolgt bei heFH eine Kombination mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib und/oder einem Anionenaustauscher (Colesevelam, besser verträglich als Colestyramin)...

... Für die Behandlung sehr schwerer Verläufe wird die Lipoprotein-Apherese eingesetzt, deren Effekte auf klinische Endpunkte und Nebenwirkungsprofil bislang nicht durch randomisierte kontrollierte Studien dokumentiert wurden...“

¹¹⁵ Klose G, Laufs U, März W, Windler E: Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 523–9. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0523

¹¹⁶ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.: for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34: 3478–90. MEDLINE PubMed Central CrossRef

¹¹⁷ Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.: ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769–818. MEDLINE CrossRef

¹¹⁸ Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth 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 Heart J 2012; 33: 1635–701. MEDLINE CrossRef

¹¹⁹ NICE: Familial hypercholesterolaemia, Identification and management of familial hypercholesterolaemia. Clinical guidelines, CG71 – Issued: 2008 (CG71) <http://guidance.nice.org.uk/CG71> Last accessed on 22 May 2014.

¹²⁰ Watts G, Gidding S, Wierzbicki AS, et al.: Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. J Clin Lipidol 2014; 12: 148–72. MEDLINE

¹²¹ Vermissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al.: Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study BMJ 2008; 337: a2423. MEDLINE PubMed Central

3.7 Rauchen

3.7.1 Fragestellung und systematische Suche

Fragestellung: Welche Empfehlungen können in Bezug auf Rauchen bei der kardiovaskulären Prävention gemacht werden.

Es wurden die Statements zum Rauchen der ausgewählten Quell-Leitlinien extrahiert. Zusätzlich wurden einschlägige nationale Leitlinien zum Thema Rauchen über die AWMF und das Leitlinienportal der ÄZQ gesucht.

1. Tabakbedingte Störungen „Leitlinie Tabakentwöhnung“, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2004)
www.psychologie.tu-dresden.de/i2/klinische/therapie/rad/awmf_2004.pdf
2. Andreas S, Batra A, Behr J, Berck H, Chenot JF, Gillissen A, Hering T, Herth F, Meierjürgen F, Mühlig S, Nowak D, Pfeifer M, Raupach T, Schultz K, Sitter H, Worth H. Tabakentwöhnung bei COPD - S3 Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 2008; 62: 255-72
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit („Raucherentwöhnung“). 2. Auflage 2010 Arzneiverordnung in der Praxis, Band 37 Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen) November 2010
www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Tabakabhaengigkeit.pdf#page=1&view=fitB

3.7.2 Ergebnisse

Die Leitlinie Tabakentwöhnung bei COPD wurde in 2014 in einer aktualisierten Version veröffentlicht.

Andreas S, Batra A, Behr J, Chenot JF, Gillissen A, Hering T, Kreuter M, Herth FJ, Meierjürgen R, Mühlig S, Nowak D, Pfeifer M, Raupach T, Schultz K, Sitter H, Walther JW, Worth H. Tabakentwöhnung bei COPD. Pneumologie 2014; 68: 237-58.

Es ergab sich kein dadurch kein Anpassungsbedarf der Empfehlungen.

Für einzelne Angaben zum Risiko wurde Originalliteratur aus den Leitlinien herangezogen. Es wurde keine de novo Recherche nach Originalliteratur durchgeführt.

