

DEGAM

Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovasku- lären Prävention

S3-Leitlinie

AWMF-Register-Nr. 053-024
DEGAM-Leitlinie Nr. 19

Deutsche Gesellschaft
für Allgemeinmedizin
und Familienmedizin e.V.





Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, dass Hausärzte auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:

DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien

c/o Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel.: +49 (0)40 7410-59769
Fax: +49 (0)40 7410-53681
leitlinien@degam.de

© DEGAM 2017

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin

Autoren

PD Dr. med. Sabine Ludt, Hausärztin in Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Arbeitsbereich Allgemeinmedizin

Dr. med. Aniela Angelow, MPH, Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Community Medicine; Abteilung Allgemeinmedizin



Prof. Dr. med. Erika Baum, Hausärztin in Biebertal, Philipps-Universität Marburg, Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin

Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, MPH, Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Community Medicine, Abteilung Allgemeinmedizin

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff, Hausarzt in Marburg; Philipps-Universität Marburg, Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin

Dr. med. Günther Egidi, Hausarzt in Bremen

Dr. med. Joachim Fessler, Hausarzt in Flörsheim am Main

Dr. rer. medic. Jörg Haasenritter, MScN, Philipps-Universität Marburg, Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin

Dr. med. Uwe Popert, Hausarzt in Kassel

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion

Ständige Leitlinien-Kommission der DEGAM

Stand 01/2017

Revision geplant 2022

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie. Die DEGAM übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.



Die Empfehlungen und Belege in dieser Leitlinie wurden systematisch nach der Qualität der zugrundeliegenden Studien bewertet. Die in Klammern angefügten „levels of evidence“ umfassen: a) einen Buchstaben-Code für die Fragestellung der Arbeit(en), auf der die Empfehlung beruht; b) eine römische Ziffer (I-IV) zur Kennzeichnung des Evidenzlevels aufgrund des Studiendesigns. Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden daraus Stufen der „Stärke der Empfehlung“ (A bis C) abgeleitet. In der Regel führt ein bestimmter Evidenzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsstärke. Abweichungen sind jedoch möglich. (Zur weiteren Erläuterung siehe DEGAM-Autorenmanual unter <http://leitlinien.degam.de/index.php?id=dasdegam-autorenmanuallevels>.)

Codierung der Fragestellung:

Code	Fragestellung
T	Therapie - Prävention
K	Kausalität/Ätiologie - Risikofaktoren - Nebenwirkungen von Therapie
P	Prognose
D	Diagnose
S	Symptomevaluation - Differentialdiagnose

Codierung der Empfehlungsstärke:

Code	Empfehlungsstärke
A	hohe Empfehlungsstärke
B	mittlere Empfehlungsstärke
C	niedrige Empfehlungsstärke

Codierung des Studiendesigns:

Die Einstufung des Studiendesigns als ein Qualitätsmerkmal beruht bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen überwiegend auf dem Studientyp (z.B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie usw.). Bei Untersuchungen zu diagnostischen Tests und Symptomen werden auch andere Elemente des Studiendesigns herangezogen. Grundsätzlich steht „I“ für die höchste Stufe [z.B. (Metaanalyse) randomisierte(r) kontrollierte(r) Studien bei therapeutischen Fragestellungen], „IV“ für die durch systematische Studien am wenigsten belegten Empfehlungen (Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung).

Z

A

G

E

D

Aus der Qualität der einer Empfehlung zugrundeliegenden Evidenz wird der Evidenzlevel wie folgt codiert:

Codierung des Evidenzlevels

(in Anlehnung an die Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009, verfügbar unter www.cebm.net):

Code	Empfehlungsstärke
Ia	Höchste Stufe, Evidenznachweis durch Metaanalysen oder systematischen Reviews randomisierter kontrollierter Studien
Ib	Evidenznachweis durch einzelne randomisierte kontrollierte Studien
II	Evidenznachweis durch Kohortenstudien
III	Evidenznachweis durch Fall-Kontrollstudien
IV	Evidenznachweis durch Fallserien
(V) GCP	Good Clinical Practice; Expertenkonsens

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften

Die Empfehlungen der Leitlinie wurden interdisziplinär konsentiert. Am Konsensprozess beteiligte Fachgesellschaften und deren Vertreter waren:

Fachgesellschaft und ihr Vertreter

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)

■ Prof. Dr. med. Peter Schlattmann

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

■ Prof. Dr. med. Frank Edelmann

Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention-Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL)

■ Prof. Dr. med. Burkhard Weisser

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislauforschung e.V. (DGK)

■ Prof. Dr. med. Wolfgang Koenig

Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin u Prävention (DGSP)

■ Prof. Dr. med. Christine Graf

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e.V.

■ Prof. Dr.med. Marcus Dörr

Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

■ Prof. Dr. med. Armin Grau

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

■ Prof. Dr. med. Tobias Neumann-Haefelin



Jede Fachgesellschaft verfügte über eine Stimme. Die Ergebnisse wurden wie folgt zusammengefasst:

starker Konsens:

Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer

Konsens:

Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer

Mehrheitliche Zustimmung:

Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer

Kein Konsens:

Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
AMR	Arzneimittelrichtlinien
ARR	Absolute Risikoreduktion
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CTT	Cholesterol Treatment Trialists Collaborators
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland - erste Erhebungswelle
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislau fforschung
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GCP	Good Clinical Practice, Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
ISH	International Society of Hypertension
KHK	Koronare Herzkrankheit
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NNT	Number needed to treat
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
RKI	Robert Koch-Institut
RRR	Relative Risikoreduktion
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
USPSTF	United States Präventive Services Task Force
WHO	World Health Organization

Inhalt

1	Versorgungsproblem	8
2	Zielgruppe, Adressaten und Zielsetzung der Leitlinie	9
3	Zusammenfassung der Empfehlungen	10
4	Definition und Epidemiologie Kardiovaskulärer Erkrankungen in der hausärztlichen Praxis	21
5	Diagnostisches Vorgehen in der Risikokalkulation	23
5.1	Risikokalkulation – Wann und bei wem?	23
5.2	Gesamtrisikofaktorenkonzept	23
5.3	Risiko-Algorithmen	25
5.4	Diabetes mellitus als Risikofaktor	28
5.5	Weitere Risikofaktoren / - marker	33
5.6	Risikokommunikation	36
6	Therapeutisches Vorgehen	37
6.1	Nichtmedikamentöse Maßnahmen	37
6.1.1	Verhaltensorientierte Lebensstilberatung	37
6.1.2	Empfehlungen zur Bewegung	40
6.1.3	Empfehlungen zum Rauchstopp	42
6.1.4	Empfehlungen zur Ernährung	43
6.2	Medikamentöse Maßnahmen	48
6.2.1	Blutdrucksenkung	48
6.2.2	Cholesterinsenkung	57
6.2.3	Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation	73
6.2.4	Diabetestherapie	75
7	Literatur	78
8	Anhang	111

1 Versorgungsproblem

Die Hausarztpraxis ist wegen ihres niedrighschwelligigen Zuganges und der regelmäßigen Inanspruchnahme durch alle Bevölkerungsgruppen ein privilegierter Ort für eine Beratung zum kardiovaskulären Risiko [1]. Dies umfasst sowohl die Erkennung und gegebenenfalls spezifische Therapie von Hochrisikopatienten als auch die sachgerechte allgemeine Gesundheitsberatung. Diese Leitlinie stellt den Evidenzhintergrund zu diesem Versorgungsproblem dar und spricht Empfehlungen für Menschen, die bisher keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen, aus.

1 Sofern keine geschlechtsspezifischen Thematiken besprochen werden, werden im Folgenden zwecks besserer Lesbarkeit nur die männlichen Bezeichnungen verwendet. Gemeint sind immer Männer und Frauen.

2 Zielgruppe, Adressaten und Zielsetzung der Leitlinie

Zielgruppe der Leitlinie sind Personen, die im Rahmen der kardiovaskulären Primärprävention auf hausärztlicher Versorgungsebene beraten bzw. behandelt werden.

Die Autoren sind sich bewusst, dass es unterschiedliche Diktionen zur Präventionsebene gibt. Sie haben entschieden, hier den Begriff der Primärprävention auf alle Personen ohne bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Koronare Herzerkrankung (KHK) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)) anzuwenden.

Personen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung (Sekundärprävention) fallen nicht in den Geltungsbereich dieser Leitlinie. Hierzu zählen auch Personen mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen (einschließlich transitorisch-ischämischer Attacken) und klinisch manifester peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Personen mit sonografischem Kalknachweis in den Carotiden, pathologischem Knöchel-Arm-Index oder ähnlichen Untersuchungs-Befunden wiederum fallen in den Geltungsbereich dieser Leitlinie und werden nicht a priori zur Gruppe derjenigen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gerechnet.

Adressaten der Leitlinie sind allgemeinärztliche und internistische Hausärztinnen und Hausärzte.

Ziele der Leitlinie sind, ...

- Erkrankungs- und Sterberate an kardiovaskulären Erkrankungen zu senken,
- Überdiagnostik und Überversorgung bei geringem kardiovaskulärem Risiko zu vermeiden,
- Dazu beizutragen, Personen mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulärem Risiko zu identifizieren und gemeinsam mit ihnen Schritte zu dessen Senkung zu erarbeiten,
- Patienten und Ärzten eine gemeinsame Entscheidungsfindung auf der Grundlage der zur Verfügung gestellten Informationen zu ermöglichen.

Entsprechend diesen Prämissen bedeutet das Aussprechen einer Empfehlung durch Hausärztinnen und Hausärzte, dass dies ein Angebot an die zu beratende Person darstellt. Individuell sind dann die jeweiligen Vor- und Nachteile sowie die Motivation zur Umsetzung zu erörtern. In dieser Leitlinie werden verschiedene Optionen einer Lebensstilmodifikation oder medikamentösen Therapie genannt. Prinzipiell sind diese Optionen alternativ oder auch additiv wähl- und einsetzbar und dann auch die Patientenentscheidung zu akzeptieren, wobei medikamentöse Interventionen nur bei deutlich erhöhtem Risiko gerechtfertigt sind.

Im Übrigen ist neben den speziellen Arzneimittelrichtlinien zur Erstattungsfähigkeit einzelner Präparatengruppen auch das Wirtschaftlichkeitsgebot zu berücksichtigen. Bei gleichwertigen Alternativen soll daher die wirtschaftlichste verordnet werden.

3 Zusammenfassung der Empfehlungen

Risikokalkulation

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>5.2.1. Empfehlung In der Primärprävention soll das globale, absolute kardiovaskuläre Risiko als vorrangige Entscheidungsgrundlage dienen.</p>	A	P I	starker Konsens
<p>5.3.1 Empfehlung Zur Kalkulation des kardiovaskulären Risikos soll ein evaluierter Risiko-Algorithmus verwandt werden.</p>	A	P Ia	starker Konsens
<p>5.3.2 Empfehlung Expertenkonsens: Für den Anwendungsbereich dieser Leitlinie (hausärztliche Versorgungsebene in Deutschland) sollte zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos der arriba-Rechner angewandt werden.</p>	B	GCP	kein Konsens

Diabetes mellitus als Risikofaktor

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>5.4.1 Empfehlung Ein generelles Screening auf Diabetes sollte nicht erfolgen.</p>	B	P Ib	starker Konsens
<p>5.4.2 Empfehlung Expertenkonsens: Wenn erwachsene Personen dennoch auf das Vorliegen eines Diabetes untersucht werden sollen, kann ein Intervall von 2 Jahren ab dem vollendeten 35. Lebensjahr genutzt werden.</p>	C	GCP	starker Konsens
<p>5.4.3 Empfehlung Menschen mit erhöhten Blutdruckwerten sollten auf das Vorliegen eines Diabetes untersucht werden.</p>	B	I	starker Konsens

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>5.4.4 Empfehlung Die Durchführung des oralen Glukosetoleranztestes (OGTT) sollte nicht routinemäßig in der Hausarztpraxis erfolgen.</p>	B	Ia	starker Konsens
<p>5.4.5 Empfehlung Bei Menschen mit Diabetes soll das kardiovaskuläre Risiko (Herzinfarkt und Schlaganfälle) kalkuliert werden.</p>	A	Ia	kein Konsens
<p>5.4.6 Empfehlung Bei Menschen mit Diabetes sollen im Rahmen des kardiovaskulären Risiko-Assessments die Blutlipide bestimmt werden.</p>	A	Ia	starker Konsens
<p>5.4.7 Empfehlung Bei der Kalkulation des kardiovaskulären Risikos sollte bei Menschen mit Diabetes das durchschnittliche HbA1c des letzten Jahres mit einbezogen werden.</p>	B	Ia	starker Konsens
<p>5.4.8 Empfehlung Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte das Mikroalbumin im Urin nicht routinemäßig bestimmt werden.</p>	B	Ia	mehrheitliche Zustimmung
<p>5.4.9 Empfehlung Bei Personen mit Typ-1-Diabetes soll jährlich das Mikroalbumin im Urin bestimmt werden.</p>	A	I	starker Konsens
<p>5.4.10 Empfehlung Expertenkonsens: Bei Personen mit Typ-1-Diabetes und Mikroalbuminurie kann das für eine gleiche Person ohne Diabetes kalkulierte kardiovaskuläre Risiko in dreifacher Höhe veranschlagt werden.</p>	C	I	starker Konsens

Weitere Risikofaktoren

5.5.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>Von den im Weiteren genannten Risikofaktoren/Risikomarkern sollte routinemäßig keiner zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren zur Kalkulation des kardiovaskulären Risikos erhoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Albuminurie (außer Typ1-Diabetes) ■ Blutglukose bei Personen ohne Diabetes ■ BMI, Taille-Hüft-Verhältnis, Hüftumfang ■ (hochsensitives) CRP ■ (Ruhe und Belastungs)-EKG ■ Homocystein ■ Intima-Media-Dicke der A.carotis ■ Knöchel-Arm-Index ■ Koronarer Calciumscore ■ Leukozytenzahl ■ Lipoprotein(a) ■ Parodontopathie ■ Sozioökonomischer Status 	B	P I	starker Konsens

Risikokommunikation

5.6.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>Zur Risikoberatung und gemeinsamen Therapieentscheidungsfindung sollte das arriba-Instrument eingesetzt werden.</p>	B	T Ib	mehrheitliche Zustimmung

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

6.1.1.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>Menschen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sollen bezüglich gesundheitsbezogener Verhaltensweisen (Bewegung, Ernährung, Rauchstopp) beraten werden.</p>	A	T Ia	starker Konsens
<p>6.1.1.2 Empfehlung Die Veränderungsbereitschaft soll während des Beratungsprozesses erfasst und berücksichtigt werden.</p>	A	T Ib	starker Konsens

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.1.1.3 Empfehlung Zur individuellen Anpassung der Beratung sollten auch soziale und psychische Faktoren (z.B berufliche und familiäre Belastungen) sowie der sozioökonomische Statuberücksichtigt werden.</p>	B	GCP	starker Konsens
<p>6.1.1.4 Empfehlung Die Beratung sollte selbstregulative, verhaltensbezogene Techniken beinhalten. Diese bestehen aus:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der Aufforderung zur Beschlussfassung hinsichtlich einer Verhaltensänderung, 2. der gemeinsamen spezifischen Zielsetzung, 3. der Überprüfung der zuvor gesetzten Ziele, 4. der Aufforderung zur Selbstbeobachtung des Verhaltens und 5. der Bereitstellung von Feedback hinsichtlich des Verhaltens. 	B	T Ia	starker Konsens
<p>6.1.1.5 Empfehlung Die Beratung sollte die Vereinbarung von Folgekontakten miteinschließen.</p>	B	T Ib	starker Konsens
<p>6.1.2.1 Empfehlung Alle Personen sollten zu regelmäßiger körperlicher Aktivität ermutigt werden. Die Kombination bzw. Auswahl der körperlichen oder sportlichen Aktivität sollte sich an den Vorlieben/Fähigkeiten des Einzelnen orientieren.</p>	B	P I, T II	starker Konsens
<p>6.1.2.2 Empfehlung Bei moderater Intensität bezüglich Freizeitaktivität sollte diese möglichst an 5 Tagen der Woche mit jeweils 30 Minuten erfolgen.</p>	B	P I, T II	starker Konsens
<p>6.1.2.3 Empfehlung Statement: Jede regelmäßige moderate Bewegungseinheit > 10 min zählt. Ab täglich 15 min oder 90 min/Woche moderat intensiver Bewegung sind Effekte zu erwarten.</p>	Statement	P I	starker Konsens

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.1.3.1 Empfehlung Bei allen Patienten sollte der Nikotinkonsum erfragt und dokumentiert werden.</p>	B	Ia	starker Konsens
<p>6.1.3.2 Empfehlung Es soll empfohlen werden, das Rauchen vollständig einzustellen.</p>	A	T Ia	starker Konsens
<p>6.1.4.1 Empfehlung Die Ernährung sollte abwechslungsreich sein und sich an den Empfehlungen der mediterranen Kost orientieren.</p>	B	T Ib	starker Konsens
<p>6.1.4.2 Empfehlung Der Anteil gesättigter Fette an den Nahrungsfetten sollte möglichst gering sein. Sie sollten durch einfach bzw. mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden.</p>	B	IV	starker Konsens
<p>6.1.4.3 Empfehlung Es sollte empfohlen werden, den Kochsalzkonsum auf unter 6 g/Tag zu beschränken.</p>	B	T I	starker Konsens
<p>6.1.4.4 Empfehlung Expertenkonsens: In der Beratung sollte empfohlen werden, den Alkoholkonsum zu beschränken.</p>	B	GCP	starker Konsens
<p>6.1.4.5 Empfehlung Eine Supplementierung mit Vitamin- bzw. Antioxidantien-Präparaten sollte nicht generell empfohlen werden.</p>	B	T Ia	starker Konsens
<p>6.1.4.6 Empfehlung Vitamin B und Folsäure zur Senkung des Homocysteinspiegel sollen in der kardiovaskulären Prävention bei unselektierten Patienten nicht verwendet werden.</p>	A	T I	starker Konsens

Medikamentöse Maßnahmen

Blutdrucksenkung

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.2.1.1 Empfehlung Zur Diagnosesicherung einer arteriellen Hypertonie mittels konventioneller Blutdruckmessung sollten drei Messungen an mindestens zwei verschiedenen Tagen durchgeführt werden, wobei die 3. Messung in zeitlichem Abstand z.B. zum Ende des zweiten Termins erfolgen sollte.</p>	B	D IV	starker Konsens
<p>6.2.1.2 Empfehlung Expertenkonsens: Eine Blutdruckmessung sollte im Regelfall alle 2 Jahre im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung erfolgen.</p>	B	GCP	starker Konsens
<p>6.2.1.3 Empfehlung Ausreichende körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und Nicht-Rauchen sollen vor jeder medikamentösen Intervention besprochen werden bzw. diese begleiten.</p>	A	T Ia	starker Konsens
<p>6.2.1.4 Empfehlung 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.</p>	B	T IV	starker Konsens
<p>6.2.1.5 Empfehlung Bei Personen mit einem kardiovaskulären 10-Jahres-Gesamtrisiko < 20 % sollte 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) empfohlen werden.</p>	B	T IIIc, T IV	starker Konsens
<p>Eine medikamentöse antihypertensive Therapie sollte bei Nichterreichen des Blutdruckzielwertes nach diesem Intervall empfohlen werden.</p>	B		

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.2.1.6 Empfehlung 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 empfohlen werden.</p>	B	T IIIc, T IV	starker Konsens
<p>6.2.1.7 Empfehlung Bei Personen mit einem kardiovaskulären Gesamtrisiko $\geq 20\%$ und einem syst. Blutdruck von 160-179 mmHg und/oder einem diast. Blutdruck von 100-109 mmHg) soll eine medikamentöse antihypertensive Therapie empfohlen werden.</p>	A	T IIa, T IIb	starker Konsens
<p>6.2.1.8 Empfehlung Bei Personen mit einem syst. Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder einem diast. Blutdruck ≥ 110 mmHg) sollte eine zeitnahe medikamentöse Behandlung empfohlen werden.</p>	B	T IV	starker Konsens
<p>6.2.1.9 Empfehlung Primäres Ziel der antihypertensiven Behandlung ist die Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos (s. Abschn. 3.2). Im Allgemeinen soll ein Blutdruck von ≤ 140 mmHg systolisch von ≤ 90 mmHg diastolisch angestrebt werden.</p>	A	T Ia	starker Konsens
<p>6.2.1.10 Empfehlung Die primäre Auswahl des Antihypertensivums sollte nach Wirksamkeit, Verträglichkeit, Begleiterkrankungen und Kosten erfolgen.</p>	B	T IV	starker Konsens
<p>6.2.1.11 Empfehlung Expertenkonsens: Bei Personen > 80 Jahre kann über Therapiebeginn bzw. -stopp individuell entschieden werden.</p>	C	T IV	starker Konsens
<p>6.2.1.12 Empfehlung Expertenkonsens: In der Regel kann nach Beginn der medikamentösen Therapie bis zum Erreichen des Blutdruck-Zielwertes eine monatliche Folgeuntersuchung durchgeführt werden.</p>	C	GCP	starker Konsens

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
6.2.1.13 Empfehlung Akupunktur soll nicht standardmäßig zur Senkung des Blutdrucks in der Hausarztpraxis eingesetzt werden.	A	T Ia	starker Konsens

Cholesterinsenkung

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
6.2.2.1 Empfehlung Vor Beginn einer Lipid-senkenden Behandlung sollten sekundäre Hyperlipoproteinämien bedacht werden.	B*	IV	starker Konsens
6.2.2.2 Empfehlung Bei einem absoluten Risiko über 20 % für kardiovaskuläre Ereignisse in 10 Jahren sollte eine Statintherapie angeboten werden.	B	T Ia	starker Konsens
6.2.2.3 Empfehlung Bei Patienten mit absolutem Gefäßrisiko 10-20 %/10 Jahre und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko kann eine medikamentöse Behandlung nach individueller Beratung erwogen werden.	B	T Ia	starker Konsens
6.2.2.4 Empfehlung Bei Erhöhung des Gesamtcholesterins > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) sowie bei familiärer Hypercholesterinämie* sollte eine lipidsenkende Therapie (primär: Statine) empfohlen werden.	B	T IIa	starker Konsens
6.2.2.5 Empfehlung Alter ist nicht per se eine Kontraindikation gegen eine Statin-Therapie. Die Therapieindikation sollte unter Berücksichtigung der 10-Jahres-Lebenserwartung gestellt werden.*	B	T Ib	starker Konsens
6.2.2.6 Empfehlung 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.	B	T Ia	mehrheitliche Zustimmung

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.2.2.7 Empfehlung Expertenkonsens: Eine Statin-Hochdosis-Therapie sollte bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiäre Hypercholesterinämie nicht durchgeführt werden.</p>	B	GCP	starker Konsens
<p>6.2.2.8 Empfehlung Expertenkonsens: Bei Muskelschmerzen unter Statin-Gabe sollte eine Dosisreduktion, ein Wechsel auf anderes Statin erfolgen bzw. sollten Statine ganz abgesetzt werden.</p>	B	GCP	starker Konsens
<p>6.2.2.9 Empfehlung Fibrate sollten nur bei Statin-Unverträglichkeit erwogen werden.</p>	B	T Ib	starker Konsens
<p>6.2.2.10 Empfehlung Bei indizierter Lipidsenkung sollten Fibrate nur bei Triglyceridwerten > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) und HDL-C < 1 mmol/l (< 40 mg/dl) erwogen werden.</p>	B	T IIa	starker Konsens
<p>6.2.2.11 Empfehlung Andere Wirkstoffe als Statine (Anionenaustauscher (Cholestyramin), Cholesterol-Resorptionshemmer (Ezetimib), Omega-3-Fettsäuren) – oder bei Unverträglichkeit Fibrate – sollten bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiärer Hypercholesterinämie wegen fehlendem Nutzenbeweis nicht verwendet werden.</p>	B	T Ib	Konsens
<p>6.2.2.12 Empfehlung Eine Kombination verschiedener Lipidsenker wird nicht empfohlen.</p>	B	T Ib	mehrheitliche Zustimmung

Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.2.3.1 Empfehlung Hochrisiko-Patienten (kardiovaskuläres Gesamtrisiko > 20 %/10 Jahren) sollten ASS 75-100 mg angeboten bekommen. Bei einem Risiko < 10 % sollte ASS nicht eingesetzt werden.</p>	B	Ia	starker Konsens

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.2.3.2 Empfehlung ASS sollte nicht eingesetzt werden, wenn der Blutdruck unkontrolliert erhöht ist (systolisch >180mmHg).</p>	B	Ib	starker Konsens
<p>6.2.3.3 Empfehlung Expertenkonsens: Clopidogrel sollte nur bei ASS-Unverträglichkeit eingesetzt werden.</p>	C	GCP	starker Konsens
<p>6.2.3.4 Empfehlung Eine duale Plättchenhemmung soll in der Primärprävention nicht eingesetzt werden.</p>	A	Ib	starker Konsens
<p>6.2.3.5 Empfehlung Expertenkonsens: Bei Vorhofflimmern soll mit den Patienten das Schlaganfall-Risiko und das einer die Blutgerinnung hemmenden Therapie anhand eines validierten Risiko-Scores besprochen und auf dieser Grundlage gemeinsam über eine Behandlung entschieden werden.</p>	A	GCP	Konsens
<p>6.2.3.6 Empfehlung Bei einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wegen Vorhofflimmerns sollte in der Regel eine Ziel-INR von 2-3 angestrebt werden.</p>	B	Ila	starker Konsens

Diabetestherapie

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
<p>6.2.4.1 Empfehlung Expertenkonsens: Menschen mit Diabetes sollten den Rat bekommen, sich zu bewegen, um ihr kardiovaskuläres Risiko zu senken.</p>	B	GCP	starker Konsens
<p>6.2.4.2 Empfehlung Eine medikamentöse Senkung des HbA1c unter 6,5 erbringt keinen Nettonutzen und soll daher nicht zur kardiovaskulären Prävention eingesetzt werden.</p>	A	Ia	starker Konsens

	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
6.2.4.3 Empfehlung Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte Metformin eingesetzt werden, wenn mit Veränderungen des Lebensstils keine befriedigende HbA1c-Senkung erzielt wird.	B	Ib	starker Konsens
6.2.4.4 Empfehlung Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll eine HbA1c-Senkung auf 7,0 % angestrebt werden.	A	Ib	starker Konsens

4 Definition und Epidemiologie Kardiovaskulärer Erkrankungen in der hausärztlichen Praxis

Betrachtet man die Datenlage zur Epidemiologie (Deutschland) der KHK und ihrer Risikofaktoren Diabetes, Rauchen, Übergewicht, hoher Blutdruck und Hypercholesterinämie, so gibt es keine einheitliche Datenerhebung. Die vorhandenen Daten werden aus verschiedenen Datenquellen gewonnen und im Gesundheitssurvey des RKI referiert. 2003 verstarben ca. 400 000 Personen an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems. Bei Männern und Frauen war die KHK die häufigste Todesursache 2004 [2, 3].

KHK (Inzidenz):

Auch wenn die Mortalität der KHK seit 1990 rückläufig ist, wurden 2003 6,5 % aller Todesfälle der Frauen und 8,7 % aller Todesfälle der Männer durch einen Herzinfarkt verursacht.

Allerdings ist die Inzidenz des Herzinfarktes nur bei Männern rückläufig, bei Frauen steigt sie seit 1990 nicht zuletzt parallel mit einer längeren Lebenserwartung an. 2002 betrug die Inzidenz bei Männern (alle Altersklassen) altersstandardisiert 0,5 % bzw. 12 % bei den über 60-Jährigen. Die jährliche Sterblichkeit betrug bei allen Männern 0,2 % bzw. 10 % bei den über 60-Jährigen.

Bei Frauen betrug die KHK-Inzidenz 0,2 % bzw. 8 % bei den über 60-Jährigen und die Inzidenz der Mortalität 0,1 % bzw. 6,5 % bei den über 60-Jährigen, d.h. das Verhältnis von Männern zu Frauen ist bei Morbidität und Mortalität 2:1.

Die Lebenszeitprävalenz der KHK betrug im BGS98 (1998) bei Männern 12,1 % und im DEGS1 (2011) 12,3 %, bei Frauen waren es 1998 8,9 % und 2011 6,4 % [4].

Risikofaktoren (Prävalenz)

Betrachtet man die Risikofaktoren, so gibt es in Deutschland ca. 4 Millionen Personen mit bekanntem Diabetes bei unbekannter Dunkelziffer, die Prävalenz beträgt bei Männern über 60 Jahren über 10 % und bei Frauen über 60 über 15 %. Im DEGS1 (2011) betrug die Lebenszeitprävalenz bei Frauen 7,4 % und bei Männern 7,0 % [5].

Im Jahr 2003 lag die Prävalenz des Rauchens bei Frauen bei 21,9 % (aktive Raucherinnen), 22,3% waren Exraucherinnen; für Männer lag die Prävalenz bei 29,2 % aktive Raucher, für Exraucher bei 31,8 %, d.h. die Hälfte der Bevölkerung über 18 Jahre hat eine Raucheranamnese. Im DEGS1 (2011) lagen die Prävalenzen für Männer bei 32,6 % und bei Frauen bei 26,9 % [6].

Bei den über 18-jährigen Männern hat rund die Hälfte Übergewicht (definiert als BMI > 25), bei Frauen ungefähr ein Drittel. Ab dem 60. Lebensjahr liegt die Prävalenz bei Männern und Frauen bei 80 %. Im DEGS1 (2011) betrug die Prävalenz des Übergewichts (BMI > 25) bei Männern 67,1 % und bei Frauen 53,0 %. Eine Adipositas (BMI von > 30 kg/m²) fand sich bei 23,3 % der Männer und bei 23,9 % der Frauen [7]. Dies ist besonders problematisch, wenn die Betroffenen gleichzeitig körperlich inaktiv sind.

Rund ein Drittel aller Erwachsenen in Deutschland hatte 1998 Bluthochdruck (definiert als $> 149 / > 94$ mmHg). Eine Hypertonie ($\geq 140 / \geq 90$) haben 42,1 % der Frauen und 50,3 % der Männer. Im DEGS1 (2013) betrug die Punktprävalenz der Hypertonie bei Männern 26,0 % und bei Frauen 25,9 % [8].

Die Cholesterinwerte lagen 1998 in Deutschland bei 74,9 % der Frauen > 200 , bei 34,9 % > 250 und bei 9,2 % > 300 mg/dl. Bei Männern lag bei 72,6 % das Cholesterin > 200 , bei 32,2 % > 250 und bei 8,3 % > 300 mg/dl.

Im DEGS1 (2011) hatten 60,5 % der Frauen einen Cholesterinwert > 190 mg/dl, (ca 5,0 mmol/l) bei 20,3 % war er > 240 mg/dl, (ca. 6,2 mmol/l). Bei den Männern hatten 56,6 % einen Cholesterinwert > 190 mg/dl und 20,3 % einen > 240 mg/dl [9].

Die Anzahl der verlorenen Lebensjahre durch die KHK beträgt in Deutschland 13 Jahre (Männer) bzw. und 15 Jahre (Frauen) und liegt damit über dem internationalen Durchschnitt [10]. Dies bedeutet bei Verhinderung oder späterem Beginn einer KHK einen deutlichen Gewinn an Lebenszeit. Dieser Gewinn soll mit dieser Leitlinie zur Minderung bzw. Vermeidung der entsprechenden Risikofaktoren erreicht werden.

Für die Berechnung der „years of life lost (YLL)“ wird eine Standard-Lebenserwartung von 80 Jahren für Männer und 82,5 Jahren für Frauen festgelegt (basierend auf der Lebenserwartung von Japanern). Die YLL ergibt sich durch Multiplikation der Anzahl der Todesfälle (N) und der verbliebenen Lebenserwartung im Sterbealter in Jahren (L): $YLL=N \times L$.

5 Diagnostisches Vorgehen in der Risikokalkulation

5.1 Risikokalkulation – Wann und bei wem?

Es gibt keine ausreichende Evidenz dafür, dass das systematische Screenen aller Patienten zu einer Verbesserung von Morbidität oder Mortalität führt [11]. Ein kardiovaskuläres Risikoassessment erscheint nach Ansicht der Leitlinienautoren insbesondere in Situationen sinnvoll, in denen es Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bzw. mögliche therapeutische Konsequenzen gibt. Hierzu gehören folgende Situationen.

- Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren ist/sind neu aufgetreten: Rauchen, erhöhte Blutdruckwerte, erhöhte Lipidwerte, Typ-2-Diabetes mellitus, positive Familienanamnese [12, 13].
- Anlässlich einer Gesundheitsuntersuchung [13], bei Frauen > 60 Jahre, bei Männern > 55 Jahre [12].
- Bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil in regelmäßigen Abständen (1-2 Jahre).
- Personen mit hoher psychosozialer Belastung/niedrigem Bildungsgrad oder sozialer Schicht ab 35 Jahre [12-14].
- Wenn es der Patient wünscht bzw. eine entsprechende Besorgnis äußert [12, 13].
- Ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren sind vorhanden: Übergewicht besonders mit bauchnaher Fettverteilung oder Adipositas [12].

5.2 Gesamtrisikofaktorenkonzept

5.2.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
In der Primärprävention soll das globale, absolute kardiovaskuläre Risiko als vorrangige Entscheidungsgrundlage dienen.	A	GCP	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaption: SIGN [14], ESC [13], WHO [15], ACCF-AHA [16]; Studien [17-19]			

Die Zahl bekannter Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen beträgt mehrere Hundert. Von diesen haben einige eine besondere medizinische Bedeutung, da sie einen vergleichsweise großen, gut belegten Effekt haben, leicht messbar sind und ggf. präventiv beeinflusst werden können. Dazu gehören beispielsweise Blutdruck, Cholesterin, Diabetes mellitus oder

familiäre Belastung mit Gefäßerkrankungen, Alter und Geschlecht, Verhaltensweisen wie Rauchen, Bewegungsarmut und Fehlernährung. Zwar sind physiologische Größen wie Blutdruck oder Blutfette leicht zu messen und deswegen besonders augenfällig. Eigentlich sind sie aber nur der letzte Schritt einer auf die Arteriosklerose wirkenden Kausalkette, die ihrerseits z.B. mit sozialen Bedingungen beginnt. Dazu gehören genetische Faktoren, Schichtzugehörigkeit und Lebensbedingungen, Werbung für Tabakprodukte, Bewegungsarmut und Fehlernährung – um nur einige Beispiele zu nennen.

Der Ansatz des globalen Risikos trägt der in vielen prospektiven Kohortenstudien (z.B. [20-23]) gut belegten Tatsache Rechnung, dass sich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aus dem gemeinsamen Wirken verschiedener Risikofaktoren ergibt. Eine Person mit einem stark erhöhten und ansonsten normalen Risikofaktoren hat möglicherweise ein geringeres Risiko als eine Person mit mehreren, jeweils nur mäßig erhöhten Risikofaktoren [15]. Betrachtet man bei Therapieentscheidungen nur den einzelnen Risikofaktor anstelle des Gesamtrisikos, kann dies sowohl zu einer Über- als auch Unterbehandlung führen [13].

Die Studien zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen legen nahe, dass die relative Risikoreduktion über verschiedene Risikogruppen hinweg konstant ist [17-19]. In Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko variiert jedoch die absolute Risikoreduktion deutlich. Dies lässt sich besonders klar am Beispiel der Statine nachweisen, die von den hier diskutierten Interventionen die umfangreichste Studienevidenz aufweisen [24]. Nimmt man beispielsweise an, dass eine Statintherapie unabhängig vom Ausgangsrisiko die Wahrscheinlichkeit eines koronaren Ereignisses um 24% reduziert (= relative Risikoreduktion), würde dies bei einer Person mit einem absoluten Ausgangsrisiko von 5% eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit für ein koronares Ereignis um 1,2% (24% von 5% = absolute Risikodifferenz) auf 3,8% bedeuten. Bei einer Person mit einem Ausgangsrisiko von 20% wäre die absolute Risikodifferenz deutlich höher: 24% von 20% = 4,8%. Die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ist deshalb umso wirksamer, je präziser Personen mit einem erhöhten Gesamtrisiko identifiziert werden und ihnen eine entsprechende Behandlung vorgeschlagen wird [25]. Daher bevorzugt man auch bei der Darstellung das absolute Risiko. Es kann interpretiert werden als die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit der jeweiligen Risikokonstellation ein entsprechendes Ereignis erleidet. Das relative Risiko (bezogen auf eine Gruppe gleichen Geschlechts und Alters) dagegen liefert nur in Extremfällen (besonders junge Personen) relevante Zusatzinformationen. Bei sehr jungen Personen ist das absolute Risiko im Vorhersagezeitraum (maximal 10 Jahre) immer eher gering. Hier kann die zusätzliche Information, dass das individuelle Risiko deutlich höher ist als das in der Vergleichsgruppe, in Einzelfällen durchaus entscheidungsrelevant sein.

5.3 Risiko-Algorithmen

5.3.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Zur Kalkulation des kardiovaskulären Risikos soll ein evaluierter Risiko-Algorithmus verwandt werden.	A	P Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaption: SIGN [14], ESC [13], WHO [15], ACCF-AHA [16]			

Die Anwendung von Risiko-Algorithmen zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos bei nicht symptomatischen Personen wird allgemein in Leitlinien zur Primärprävention empfohlen [13-16].

Die Komplexität der Risikoberechnung aus mehreren Faktoren verlangt den Einsatz solcher systematischen Hilfen. Diese beruhen auf Koeffizienten für die Wirkung von Risikofaktoren, die aus großen Kohortenstudien abgeleitet sind. Die Präsentationsformen für Risiko-Algorithmen umfassen Tabellen, Punktesysteme oder elektronische Berechnungshilfen. Tabellen und Punktesysteme (Berechnung durch den Anwender) haben den Vorteil niedrigschwelliger Verfügbarkeit und unmittelbarer Transparenz. Allerdings sind Interventionseffekte schwierig und – besonders bei Kombinationen – nur mit hoher Fehlergefahr darzustellen. Für elektronische Berechnungshilfen sind Hard- und Software-Voraussetzungen zu erfüllen, dafür werden Berechnungsfehler reduziert und die Anschaulichkeit der Darstellung verbessert. Die bisher publizierten Risikoformeln haben einen Kernbereich von wichtigen Faktoren gemeinsam, wie z.B. Alter, Geschlecht, Blutdruck, Blutfette. Sie unterscheiden sich v. a. durch die Charakteristika der Kohorten, an denen sie entwickelt worden sind, das zu verhütende Ereignis (z.B. Mortalität versus Morbidität) und das Ausmaß externer Validierung [26]. Als wichtige Aspekte der Validität von Risiko-Algorithmen gelten die Diskriminierung (Wie gut unterscheidet der Risiko-Algorithmus zwischen Gruppen mit unterschiedlichen Risiken?) und die Kalibrierung (Wie gut ist die Übereinstimmung zwischen vorhergesagtem (=durch den Risiko-Algorithmus berechnetem) und dem tatsächlichen Risiko?). Externe Validierung meint, dass die Validität in einer anderen Kohorte überprüft wurde als in derjenigen, aus der die Risikoformel ursprünglich abgeleitet wurde. Ein System zur Entscheidungsunterstützung in der kardiovaskulären Prävention sollte auf einer validierten Risikoformel beruhen und in seiner Präsentationsform systematisch evaluiert worden sein. Die meisten Risikoformeln beruhen auf der Datenbasis der amerikanischen Framinghamkohorte. Auf deutsche Kohorten angewandt zeigten sich moderate bis gute Werte für die Diskriminierung (AUC: 0,74 - 0,88, bestmöglicher Wert: 1,0) [26]. Es zeigte sich jedoch auch, dass die Validität stark variiert in Abhängigkeit vom Durchschnittsrisiko in der Population, auf die die Risikoformel angewandt wird [27]. Da die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in Europa niedriger liegt als in den USA, überschätzen Framingham-Risikoformeln das Risiko in europäischen Populationen [26]. Es existieren viele unterschiedliche Berechnungshilfen bzw. Risiko-Algorithmen [26]. Unter den vielen existierenden Risiko-Algorithmen wurden bei einigen europäische bzw. deutsche Daten als Berechnungsgrundlage bzw. zur Adaptation genutzt. Risiko-Algorithmen, die speziell für Deutschland entwickelt bzw. adaptiert wurden, sind PRO-CAM [21, 28], arriba [29, 30], WHO/ ISH-Chart (EUR A) [31]

und SCORE-Deutschland [32] (siehe Tabelle 1, S.20).

Aus pragmatischen Gesichtspunkten ist bei Personen, die keinen der „klassischen“ Risikofaktoren (Rauchen, erhöhter Blutdruck oder ungünstige Cholesterinwerte, Diabetes mellitus, kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis bzw. Erkrankung) aufweisen, eine formale Risikoberechnung verzichtbar, wenn aus der Konstellation schon prima vista ein geringes Risiko gegeben ist.

Personen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung (Sekundärprävention) fallen nicht in den Geltungsbereich dieser Leitlinie. Hierzu zählen Personen mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen (einschließlich transitorisch-ischämischer Attacken) und klinisch manifester peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle jedoch angemerkt, dass das kardiovaskuläre Risiko dieser Personen per se, d.h. ohne explizite Berechnung mittels eines Risiko-Algorithmus', als hoch eingestuft wird [14]. Das Vorhandensein von sonographisch nachgewiesenen Gefäßplaques qualifiziert nicht für diese Risikogruppe. Zu Besonderheiten der Risikoeinschätzung bei Personen mit Diabetes mellitus, familiären Fettstoffwechselstörungen oder stark erhöhten Blutdruckwerten wird auf die entsprechenden Kapitel der Leitlinie verwiesen.

Tabelle 1: Vergleich verschiedener Risikokalkulatoren

Risiko-Algorithmus	Prognostiziertes Ereignis	Prädiktoren
arriba Absolute und Relative Risikoreduktion: individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis	Herzinfarkte oder Schlaganfall innerhalb von 10 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alter ■ Geschlecht ■ Systolischer Blutdruck ■ Rauchen ■ Gesamtcholesterin ■ HDL-Cholesterin ■ Blutdrucksenkende Medikation: ja/nein ■ Diabetes (HbA1C) ■ Manifeste KHK bei Verwandten 1. Grades

Risiko-Algorithmus	Prognostiziertes Ereignis	Prädiktoren
PROCAM Prospektive Cardiovaskular Münster Study	Herzinfarkt innerhalb von 10 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alter ■ Geschlecht ■ Systolischer Blutdruck ■ Rauchen ■ Gesamt- oder LDL-Cholesterin ■ HDL-Cholesterin ■ Triglyceride ■ Diabetes (ja/nein) ■ Bereits bestehende Angina pectoris ■ Infarkte bei engen Angehörigen
SCORE-Deutschland Systematic Coronary Risk Evaluation	Tod durch kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 10 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alter ■ Geschlecht ■ Systolischer Blutdruck ■ Rauchen ■ Gesamtcholesterin ■ Gesamtchol./HDL-Ratio
WHO/ISH Charts (EUR A)	Herzinfarkte oder Schlaganfall innerhalb von 10 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alter ■ Geschlecht ■ Systolischer Blutdruck ■ Rauchen ■ Gesamtcholesterin ■ Diabetes mellitus (ja/nein)

5.3.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Für den Anwendungsbereich dieser Leitlinie (hausärztliche Versorgungsebene in Deutschland) sollte zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos der arriba-Rechner angewandt werden.	B	GCP	4 Ja 1 Nein 3 Enthaltungen
Referierte Literatur: [33-35, 35]			

Verschiedene Argumente sprechen für die Anwendung von arriba im Geltungsbereich dieser Leitlinie. Der in arriba hinterlegte Risiko-Algorithmus basiert auf der Framingham-Risikoformel und wurde anhand epidemiologischer Daten aus Deutschland adaptiert [34, 35][30]. Eine aktuelle Studie zielt darauf ab, den Risiko-Algorithmus noch stärker an die Zielpopulation (Personen, die von Hausärzten in Deutschland beraten werden) anzupassen [33]. Es wird das

absolute Risiko für ein akutes, kardiovaskuläres Ereignis (Schlaganfall oder Herzinfarkt) und nicht nur das Mortalitätsrisiko berechnet. Damit sind die Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses, die zur Verordnung von Lipidsenkern ein hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre) fordern, direkt umsetzbar [36]. Man kann zudem annehmen, dass aus Sicht der Betroffenen solche Ereignisse als Marker für Krankheitslast eine höhere klinische und soziale Bedeutung haben als allein die vorzeitige Sterblichkeit [37].

Zusätzlich zur Darstellung des absoluten Risikos der individuellen Person wird als Vergleichsmöglichkeit das Risiko in einer Gruppe gleichen Alters und Geschlechts angezeigt. Auch diese Angaben beruhen auf Daten aus Deutschland.

Die bisher publizierten Risiko-Algorithmen sind an Gesunden (d.h. nicht an manifester Arteriosklerose erkrankten) Personen untersucht worden. Ihre externe Validität bezieht sich deshalb nur auf die Beratung zur Primärprävention. Auch Patienten mit manifester KHK haben jedoch ein Recht auf prognostische Information und die anschauliche Darstellung von Interventionseffekten. Allerdings ist die epidemiologische Datenlage für dieses Beratungsproblem wesentlich schlechter als in der Primärprävention. arriba bietet eine Hilfe zur prognostischen Beratung auf der Basis einer aktuellen Therapiestudie.

Dieses Beratungstool hat allerdings auch Limitationen: die Prädiktion ist immer mit Unschärfen behaftet. Außerdem werden unterschiedliche Zeiträume seit einem Rauchstopp und Effekte von Veränderungen des Lebensstils bei Subgruppen wie Personen mit Diabetes nicht differenziert. Allerdings stehen hierbei die Beratung des Patienten und nicht versicherungsmathematische Folgerungen im Vordergrund.

5.4 Diabetes mellitus als Risikofaktor

Diabetes mellitus ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

5.4.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Ein generelles Screening auf Diabetes sollte nicht erfolgen.	B	P Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: USPSTF [38], Canad. Task Force Prev Health Care [39]			

Die Evidenz reicht nicht, bei allen Patienten regelmäßig nach einem Diabetes zu fahnden [38]. Die Suche nach einem Diabetes kann allenfalls dann sinnvoll sein, wenn das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko ohne Diabetes unter und mit Diabetes über der vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierten Schwelle von 20% für die Behandlung mit einem Statin liegen würde [36].

In mehreren systematischen Reviews [40, 41] und HTA-Reports [42] konnte nicht nachgewiesen werden, dass ein systematisches Screening auf Diabetes hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte mehr nützt als ein Case finding besonders gefährdeter oder sogar durch ihren Diabetes symptomatisch gewordener Personen [43].

5.4.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Wenn erwachsene Personen dennoch auf das Vorliegen eines Diabetes untersucht werden sollen, kann ein Intervall von 2 Jahren ab dem vollendeten 35. Lebensjahr genutzt werden.	C	GCP	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Aus pragmatischen Gründen wird wegen der seit Jahren in Deutschland eingeführten Gesundheitsuntersuchung nach §25 SGB V ein Screening-Intervall von 2 Jahren ab dem vollendeten 35. Lebensjahr empfohlen. Diese umfasst auch die Blutglukosebestimmung. Zur Detektion von Personen mit erhöhtem Diabetes-Risiko sind Instrumente wie z.B. der FINDRISK-Score validiert [44].

5.4.3 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Menschen mit erhöhten Blutdruckwerten sollten auf das Vorliegen eines Diabetes untersucht werden.	B	I	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Leitlinienadaptation: USPSTF[38]; Referierte Studien: [45-49].

Für die Diagnose eines Diabetes mellitus wird üblicherweise die Bestimmung der morgendlichen Nüchtern-Plasmaglukose eingesetzt. Erst bei einem positiven Bestätigungs-Test ist die Diagnose Diabetes zulässig. Bei postprandialen Werten unter 110 mg/dl (6.1 mmol/l) ist keine erneute Nüchtern-Bestimmung erforderlich.

5.4.4 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Die Durchführung des oralen Glukosetoleranztestes (OGTT) sollte nicht routinemäßig in der Hausarztpraxis erfolgen .	B	Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Leitlinienadaptation: ESC/EASD [50], DEGAM-Votum in der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 [51]

Das kardiovaskuläre Risiko von Personen mit pathologischer Glukosetoleranz liegt zwischen dem von Menschen mit und dem ohne Diabetes [50, 52, 53]. Bislang konnte nicht belegt werden, dass eine Normalisierung einer gestörten Glukosetoleranz das kardiovaskuläre Risiko senken kann [50]. Die Bestimmung der Glukosetoleranz ist ein aufwändiges Verfahren mit geringer Reliabilität und Spezifität [54].

5.4.5 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Menschen mit Diabetes soll das kardiovaskuläre Risiko (Herzinfarkt und Schlaganfälle) kalkuliert werden.	A	Ia	4 Ja 3 Nein 1 Enthaltung
De-novo-Recherche: [55–57]			

Bei dieser Empfehlung herrscht kein Konsens.

DEGAM, DGIM, DGN und DHL unterstützen die Empfehlung. Die Autoren der DEGAM führen dazu aus:

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ-2 erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dieses zusätzliche Risiko durch den Diabetes ist jedoch abhängig von der Höhe des Ausgangs-HbA1c und vom Erkrankungsbeginn bzw. der bereits vorhandenen Lebenszeit mit manifestem Diabetes, erreicht dabei selten dasjenige von Patienten nach durchgemachtem Myokardinfarkt [55–57]. Insofern liegt auch bei vielen Menschen mit Typ-2-Diabetes ein Zustand der kardiovaskulären Primärprävention vor.

In einer primären Fassung der Leitlinie war hier eine Leitlinien-Adaptation an Empfehlungen von ESC/EASD sowie der WHO angegeben worden. Die ESC/EASD hat in der Zwischenzeit aber in ihrer aktualisierten Leitlinie von 2013 [58] ihre Empfehlungen geändert, weshalb auch an dieser Stelle jetzt auf den Evidenzreport zum Thema Diabetes mellitus als Risikofaktor Kapitel 3.3.1 verwiesen wird (www.degam.de). Die Autoren der ESC/EASD haben in ihrer aktualisierten Leitlinie genau so wenig begründet, warum sie bei Diabetes kein kardiovaskuläres Risiko-Assessment mehr vorschlagen, wie diejenigen der ESC-Guideline von 2017 [59], die dies auf Patienten mit mindestens 10-jähriger Diabetes-Dauer beschränken. Die von ihnen stattdessen vorgeschlagene SCORE-Risikotabelle wurde gar nicht an Patienten mit Diabetes validiert. [60] Die Vorschläge der DEGAM-Autoren der vorliegenden Leitlinie, in die aktualisierte ESC-Guideline auch die Risiko-Kalkulation mit dem arriba-Tool einzubeziehen, wurden von der ESC komplett ignoriert. Dabei ist auch für Patienten mit einer Diabetes-Dauer von 10 und mehr Jahren eine Risiko-Äquivalenz mit einer KHK nicht belegt - in die Metaanalyse von Bulugahapitiya [56] waren Patienten mit Diabetes-Dauer von 5 bis 25 Jahren einbezogen worden.

DGK, DGEPI und GMDS lehnen die Empfehlung ab und führen dazu aus:

Die aktuellen ESC Guidelines vom 23.05.2016 besagen, dass Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als 10 Jahren dasselbe Risiko besitzen wie Patienten mit manifester KHK bzw. einem durchgemachten Myokardinfarkt. [59] Daher sollte bei diesen Patienten keine Risikokalkulation durchgeführt werden, sondern es gelten für sie dieselben therapeutischen Empfehlungen wie für KHK-Patienten. Entgegen den ESC-Empfehlungen von 2011 wird dies in der aktuellen Version der Prevention Guidelines anders gesehen bei denjenigen Patienten mit frisch diagnostiziertem Diabetes oder einer Zeitdauer von weniger als 10 Jahren. Bei diesen Patienten ist das Risikoassessment auf der Basis eines validierten Scores zu empfehlen (Dokument S. 42).

5.4.6 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Menschen mit Diabetes sollen im Rahmen des kardiovaskulären Risiko-Assessments die Blutlipide bestimmt werden.	A	Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC/EASD [50], CCS [39]			

In etlichen nationalen wie internationalen Leitlinien wird Diabetes mellitus als KHK-Äquivalent bezeichnet – mit der Konsequenz, beispielsweise allen Menschen mit Diabetes die Einnahme eines Statins zu empfehlen.

Dem stehen Erkenntnisse gegenüber, dass bei Diabetes zwar – in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung und der Schwere der metabolischen Veränderung – das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes. Aber es liegt deutlich niedriger als das von Menschen mit bereits vorangegangenem Herzinfarkt [55]. Gründe für die deutlich dramatischere Einschätzung des Risikos in den genannten Leitlinien sind u.a. Selektionseffekte in den zugrundeliegenden Studien mit Berücksichtigung nur von medikamentös behandelten Menschen mit Diabetes, noch dazu aus Zeiten vor 2002, in denen die Diagnosekriterien wesentlich höher angesetzt waren, nur von Männern, nur von Menschen mit deutlich erhöhten Blutglukosewerten etc.

Dementsprechend sollte auch bei Menschen mit Diabetes das kardiovaskuläre Risiko kalkuliert werden [15]. Die Tatsache, dass das kardiovaskuläre Risiko mit den Blutglukose- bzw. HbA1c-Werten linear und ohne irgendwelche Schwellenwerte assoziiert ist, spricht schon per se gegen eine Einteilung des Risikos in dem Sinn, dass bei einem Menschen mit einer Nüchtern-Blutglukose von 125 mg/dl (6.9 mmol/l) von einer Primär- und ab einem Wert von 127 mg/dl (7.1 mmol/l) von einer Sekundärprävention auszugehen wäre.

5.4.7 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei der Kalkulation des kardiovaskulären Risikos sollte bei Menschen mit Diabetes das durchschnittliche HbA1c des letzten Jahres mit einbezogen werden.	B	Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
De Novo Recherche [16, 61-63]			

Zwischen HbA1c und kardiovaskulärem Risiko gibt es einen kontinuierlichen Zusammenhang [50]. Jedem Prozent-Punkt HbA1c-Anstieg entspricht ein relativer Anstieg des Risikos um 18%. Dementsprechend soll bei Menschen mit Diabetes das HbA1c in die Risikokalkulation mit einbezogen werden [16]. Um zu starke Verzerrungen hinsichtlich der Prognose durch Schwankungen beim HbA1c zu vermeiden, bietet es sich an, die Werte der zurückliegenden 12 Monate zu mitteln. Dass ein medikamentös gesenktes HbA1c zur Risikoabschätzung genutzt werden kann, ist nur schwach belegt.

Das kardiovaskuläre Schadenspotenzial einer Diabetes-Diagnose hängt außerdem vom Alter bei Diagnose-Stellung ab: der Verlust an Lebenserwartung liegt bei Diagnose im Alter von 30

Jahren bei 9 Jahren, bei Diagnose im Alter von 70 Jahren bei 3 Jahren [64].

Bei Frauen, die normalerweise ein deutlich niedrigeres kardiovaskuläres Risiko als Männer haben, erhöht ein Diabetes das Risiko stärker als bei Männern - der Geschlechtsunterschied hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos wird dadurch nivelliert [65–68].

Myokardinfarkte sind bei Menschen mit Diabetes die Haupt-Todesursache [50]. Auch das Risiko für Schlaganfall und periphere AVK sowie die Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz zu entwickeln ist bei Menschen mit Diabetes erhöht [69, 70].

5.4.8 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte das Mikroalbumin im Urin nicht routinemäßig bestimmt werden.	B	Ia	5 Ja 2 Nein 1 Enthaltung
Zitierte Literatur: [71–78]			

Bei dieser Empfehlung herrscht kein Konsens. DEGAM, DGEPI, DGIM, DGN, und GMDS unterstützen die Empfehlung. Die Autoren der DEGAM führen dazu aus:

Bei einem generellen Screening aller Personen mit Diabetes würden ethische Problemsituationen auftreten und die Kosten für ein Screening unnötig gesteigert werden.

Es ist ethisch nur vertretbar, ein Screening durchzuführen, wenn sich im Fall positiver Befunde eine therapeutische Konsequenz anbietet [72]. Die prädiktive Bedeutung der Mikroalbuminurie für einen – meist kardiovaskulären – Tod ist nicht in allen Studien so hoch, wie behauptet. Nach den Zahlen von Adler [73] wird das Risiko zwar um den Faktor 2 bei Vorliegen einer Mikro-, um den Faktor 3 bei Makroalbuminurie erhöht, jedoch sind die anderen, bekannten Risikofaktoren, die sich interaktiv zueinander verhalten und miteinander korreliert sind, weitaus stärker [73–77]. Nach dem Risikorechner der Mayo-Klinik gar erhält die Albuminausscheidung nur einen von insgesamt 69 möglichen Risikopunkten – die Framingham-Risikofaktoren sind weitaus gewichtiger [78]. Bislang liegen keinerlei Untersuchungen über den Nutzen – oder auch den fehlenden Nutzen – eines Screenings anhand kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität vor. Dies behauptet auch keine der ein Screening empfehlenden Leitlinien. Randomisierte Screening-Studien liegen nicht vor.

DGK und DHL lehnen die Empfehlung ab und führen dazu aus:

Während die neuen ESC Prevention Guidelines [59] keine generelle Empfehlung für die Bestimmung zirkulatorischer oder Urinbiomarker abgeben, sondern diese mit einer Klasse III Empfehlung, Level of Evidence B belegen, besagen die derzeit gültigen Diabetes- Guidelines der ESC [58], dass bei Patienten mit Diabetes mellitus zur Risikostratifizierung die Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio bestimmt werden sollte. Dies wird mit einer Klasse I Level of Evidence B belegt (S. 17 des Dokuments und S. 43 unter 3a.8.7 der neuen Präventionsleitlinien) [59].

Personen mit Typ 1 Diabetes

5.4.9 Empfehlung Bei Personen mit Typ-1-Diabetes soll jährlich das Mikroalbumin im Urin bestimmt werden.	A	I	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: AACE [79], ADA [80], ESC/EASD [50], USPSTF [38]			

Bei Personen mit Typ-1-Diabetes hängt das kardiovaskuläre Risiko wesentlich vom Vorliegen einer Mikroalbuminurie ab. Ohne Mikroalbuminurie unterscheidet sich das Risiko nicht wesentlich von dem von Menschen ohne Diabetes [81].

5.4.10 Empfehlung Bei Personen mit Typ-1-Diabetes und Mikroalbuminurie kann das für eine gleiche Person ohne Diabetes kalkulierte kardiovaskuläre Risiko in dreifacher Höhe veranschlagt werden.	C	I	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC/EASD [50], USPSTF [38]			

In den Kontrollgruppen von Interventionsstudien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes verdreifachte eine Mikroalbuminurie das kardiovaskuläre Risiko [82–86].

5.5 Weitere Risikofaktoren/-marker

5.5.1 Empfehlung Von den im Weiteren genannten Risikofaktoren/Risikomarkern sollte routinemäßig keiner zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren zur Kalkulation des kardiovaskulären Risikos erhoben werden.	B		Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Risikofaktor	Level of evidence	De Novo Recherche	
Albuminurie (außer Typ1-Diabetes)	PI* / PI*	[87–94]	
Blutglukose bei Personen ohne Diabetes	PI* / PI*	[95–97]	
BMI, Taille-Hüft-Verhältnis, Hüftumfang	PI* / PI**	[98, 99]	
(hochsensitives) CRP	PI* / PI**	[100–105]	
(Ruhe und Belastungs)-EKG	PI* / PIV**	[106]	
Homocystein	PI* / PI**	[95, 104, 107, 108]	
Intima-Media-Dicke der A.carotis	PI* / PI**	[95, 109–111]	
Knöchel-Arm-Index	PI* / PI**	[95, 104, 112–114]	
Koronarer Calciumscore	PI* / PI**	[104, 105, 115–117]	

Risikofaktor	Level of evidence	De Novo Recherche
Leukozytenzahl	PI* / PI**	[104, 118]
Lipoprotein(a)	PI* / PI**	[95, 119, 120]
Parodontopathie	PI* / PIV*	[121–124]
Sozioökonomischer Status***	PI* / PI**	[125–129]

* Zur Frage der Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen, wenn traditionelle RF in der Analyse berücksichtigt wurden.
 ** Zur Frage der Verbesserung der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse
 ***Die Definition dieses Begriffes variiert in verschiedenen Ländern und Studien (meist Einkommen und Bildungsstatus, siehe entsprechendes Kapitel im Evidenzreport der Leitlinie) und ist nur teilweise übertragbar.

Neben den unter 5.2, S.18 und 5.3, S.19 genannten Risikofaktoren (RF) und Risikomarkern werden auch weitere diskutiert, durch deren Berücksichtigung die Risikoprognose verbessert werden soll. Für eine Vielzahl von Risikofaktoren/-markern konnte gezeigt werden, dass sie auch dann signifikant mit Auftreten koronarer bzw. kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind, wenn andere, traditionelle RF in der Analyse berücksichtigt werden.

Dies ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung, um die zusätzliche Berücksichtigung eines RF zu empfehlen.

Die Entscheidung, ob ein zusätzlicher Risikofaktor in der Risikokalkulation berücksichtigt werden soll, stützt sich auf folgende Kriterien:

1. Führt die zusätzliche Berücksichtigung des betreffenden Risikofaktors bei einem relevanten Anteil von Personen zu einer relevanten Verbesserung der Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen? [130, 131]
2. Gibt es einen empirisch belegten (selten) oder einen theoretisch stichhaltig angenommenen Schaden durch Erhebung des RF (z.B. Strahlenbelastung)?
3. Weitere Kriterien sind Kosten, regionale Verfügbarkeit, Praktikabilität und Reliabilität.

Die U.S. Preventive Services Task Force kam 2009 unter Berücksichtigung ähnlicher Kriterien und aufgrund systematischer Zusammenfassungen der Evidenz zu dem Ergebnis, dass die zu diesem Zeitpunkt vorliegende Datenlage eine routinemäßige Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren nicht rechtfertigt, da eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich sei. [132] Berücksichtigt wurden dabei Intima-Media-Wanddicke der A. Carotis, Koronarer Calcium Score, CRP, Nüchtern-Blutglukosewert, Parodontopathie, Lipoprotein A, Homocystein, Leukozyten, Knöchel-Arm-Index. In einer separaten Stellungnahme zum Ruhe- bzw. Belastungs-EKG sprach sich die U.S. Preventive Services Task Force gegen das routinemäßige Screenen von nicht-symptomatischen Menschen mit einem geringen kardiovaskulären Risiko aus. [106] Die Evidenz bei Menschen mit mittlerem und hohem Risiko wurde auch hier als zu gering beurteilt, um eine Empfehlung abgeben zu können.

Die Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force berücksichtigten dabei bis 2008 pu-

blizierte Evidenz. Für die vorliegende Leitlinie wurde daher zusätzlich die seit 2008 publizierte Evidenz zu folgenden Risikofaktoren berücksichtigt:

- Albuminurie
- Blutglukose bei Nicht-Diabetikern
- BMI, Taille-Hüft-Verhältnis, Hüftumfang
- (hochsensitives) CRP
- (Ruhe und Belastungs)-EKG
- Intima-Media-Dicke der A. carotis
- Knöchel-Arm-Index
- Koronarer Calciumscore
- Leukozytenzahl
- Lipoprotein (a)
- Parodontopathie
- Sozioökonomischer Status

Eine detailliertere Darstellung der Ergebnisse der Literaturrecherche findet sich im Kapitel 6 des Methodenreports dieser Leitlinie (www.degam.de).

Die deutlichste Verbesserung der Risikoprädiktion zeigt sich für den mittels Computertomographie ermittelten koronaren Calciumscore. Dies scheint besonders auch für Patienten mit einem intermediären Risiko nach dem Framingham-Score zu gelten. Die Aussagekraft der aktuell vorliegenden Studien wird aber durch verschiedene Punkte eingeschränkt (Nachbeobachtungsdauer in einigen Studien noch deutlich unter 10 Jahren, Hinweise auf Selektionsbias). Zudem stehen Hinweisen auf den möglichen Nutzen die möglichen Schäden (Strahlenbelastung, Malignome) und Kosten des Verfahrens gegenüber. Auch ist die Übertragbarkeit 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.

Für die Risikofaktoren Albuminurie, (hochsensitives) CRP, Knöchel-Arm-Index, Leukozytenzahl und sozioökonomischer Status findet sich gute und konsistente Evidenz, dass die jeweiligen RF auch dann mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind, wenn der Einfluss traditioneller RF in der Analyse berücksichtigt wird. Auch gibt es Evidenz für eine Verbesserung der Risikoprädiktion. Diese fällt jedoch je nach RF gering oder allenfalls moderat aus.

Für Marker des Übergewichtes bzw. der Adipositas (BMI, Taille-Hüft-Verhältnis, Hüftumfang), Homocystein, Lipoprotein (a) und Intima-Media-Dicke der A. carotis findet sich gute und konsistente Evidenz, dass die jeweiligen RF mit kardiovaskulären Ereignissen auch dann assoziiert sind, wenn der Einfluss traditioneller RF in der Analyse berücksichtigt wird. Es konnte jedoch keine Verbesserung der Risikoprädiktion gezeigt werden.

Für das Ruhe- bzw. Belastungs-EKG und für die Parodontopathie findet sich gute und konsistente Evidenz, dass die jeweiligen RF auch dann mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind, wenn der Einfluss traditioneller RF in der Analyse berücksichtigt wird. Es liegen aktuell jedoch keine Studien vor, die Verbesserung der Risikoprädiktion untersuchten.

Für die Nüchtern-Blutglukose bei Menschen ohne Diabetes mellitus gibt es zwar Hinweise, dass es sich um einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse handelt. Die Stärke des Zusammenhangs ist jedoch sehr gering. Zudem konnte jedoch keine Verbesserung der Risikoprädiktion gezeigt werden.

5.6 Risikokommunikation

5.6.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Zur Risikoberatung und gemeinsamen Therapie-Entscheidungsfindung sollte das arriba-Instrument eingesetzt werden.	B	T Ib	6 Ja 0 Nein 2 Enthaltungen
De Novo Recherche: [35]			

Die Berechnung des kardiovaskulären Risikos mit Hilfe von Risikoalgorithmen (s.K. 5.3, S.19) stellt die Basis einer umfassenden Riskoberatung dar. Dabei ist es sehr wichtig, Patienten die Bedeutung dieses errechneten Risikos verständlich zu erläutern, um Therapieoptionen gemeinsam abzuleiten.

Von den in Deutschland verfügbaren Entscheidungshilfen erfüllt lediglich arriba diese Anforderungen. Arriba hat sich im Hinblick auf eine verständliche Information und Einbeziehung des Patienten in die Entscheidung als effektiv erwiesen [35]. Prognose und Therapieeffekte sind auf der Basis epidemiologischer Studien umfassend darstellbar. Dieses Instrument ist mit kontinuierlichem Feedback der Zielgruppe entwickelt und optimiert worden.

Neben der Darstellung des unbehandelten Risikos ermöglicht arriba Veränderungen des absoluten Risikos (absolute Risikodifferenz) durch medikamentöse und Lebensstilinterventionen aufzuzeigen. Schließlich ist arriba über die reine Funktion eines Prognoseinstruments hinaus auch explizit als ein Beratungsinstrument bzw. Entscheidungshilfe für Arzt und Patient (Kap. 0, S.28) konzipiert worden und wird als solches auch fortlaufend evaluiert [34, 35, 133]. Auf Schwellenwerte bzw. Kategorisierungen in Risikogruppen (z.B. niedriges oder hohes Risiko), die Handlungen implizieren, wird verzichtet. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass arriba eben keine Entscheidungsregel ist, sondern als Beratungsinstrument eine gemeinsame, individuelle Entscheidung von Patient und Arzt erleichtern soll.

Anleitungen zum Vorgehen der Risikokalkulation finden sich unter www.arriba-hausarzt.de.

6 Therapeutisches Vorgehen

6.1 Nichtmedikamentöse Maßnahmen

6.1.1 Verhaltensorientierte Lebensstilberatung

6.1.1.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Menschen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sollen bezüglich gesundheitsbezogener Verhaltensweisen (Bewegung, Ernährung, Rauchstopp) beraten werden.	A	T Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: SIGN [14], ESC [13]			

Es gibt Hinweise, aber keine validen kontrollierten Studien, dass alle Menschen ungeachtet ihres kardiovaskulären Risikos von gesunder Ernährung und regelmäßiger körperlicher Aktivität im Hinblick auf Morbidität und Mortalität profitieren. Eine solche Intervention bei Personen ohne Risikofaktoren oder manifeste Erkrankungen ist allerdings im Kontext der hausärztlichen Versorgung weder leistbar noch evidenzbasiert. Zudem können hierdurch auch negative Effekte entstehen. Es wird daher nicht empfohlen, in der Praxis routinemäßig alle Personen in Hinblick auf gesundheitsbezogene Verhaltensweisen zu beraten [134].

Die Notwendigkeit, das Zeitmanagement in einer Hausarztpraxis im Auge zu behalten und situativ auf die individuellen Patientenbedürfnisse einzugehen, spricht dagegen, bei allen Konsultationen oder regelmäßig bei allen betreuten Patienten auf eine gesunde Lebensweise hinzuwirken. Personen mit einem erhöhten Risiko sind eher dazu bereit, ihr Verhalten zu ändern [135].

Verhaltensorientierte Beratung führt bei Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu vermehrter körperlicher Aktivität, einer Änderung des Ernährungsverhaltens, einem verringerten Fettkonsum und höherem Gemüse- und Obstkonsum sowie zu einer höheren Abstinenzrate bei Rauchern [136] (s. Kap. 6.1.3, S.33) im Gegensatz zu Personen ohne erhöhtes Risiko.

6.1.1.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Die Veränderungsbereitschaft soll während des Beratungsprozesses erfasst und berücksichtigt werden.	A	T Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
De Novo Recherche: Metaanalysen [137, 138]			

Da die Ansätze und Ressourcen für Verhaltensänderungen größtenteils im Patienten selbst liegen, ist es Aufgabe des Hausarztes, diese gezielt zu erkennen und zu mobilisieren. Aus einer stabilen gesundheitlichen und psychosozialen Situation heraus ist die Bereitschaft, das eigene bisherige Verhalten in Frage zu stellen, sehr gering. In Phasen der Labilisierung z.B. durch Erkrankung, nachhaltige Erlebnisse, Änderung des sozialen Umfeldes etc. ist die Chan-

ce zur Verhaltensänderung auch nach vielen früheren Ablehnungen gegeben. Bei fehlender Veränderungsbereitschaft des Patienten können jedoch ärztliche Interventionen zu Blockierung und Verdrängung führen und das Arzt-Patienten-Verhältnis belasten. Es konnte gezeigt werden, dass die Berücksichtigung der Veränderungsphase, in der sich ein Patient befindet, im Vergleich zu herkömmlichen Beratungskonzepten zu Bewegung und Ernährung eine höhere Effizienz und einen ökonomischen Einsatz der eigenen Beratungsressourcen ermöglicht [137, 138]. Auf die Veränderungsmotivation angepasste Informationsmaterialien zeigten sich effektiver als nichtindividualisierte [139].

Nach dem transtheoretischen Modell der Verhaltensänderung [140] werden 5 Phasen der Verhaltensänderung unterschieden: Absichtslosigkeit, Absichtsbildung, Vorbereitung, Handlung, und Aufrechterhaltung. Die Veränderungsbereitschaft kann durch Algorithmen oder Schlüsselfragen erhoben werden [141].

6.1.1.3 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Zur individuellen Anpassung der Beratung sollten auch soziale und psychische Faktoren (z.B berufliche und familiäre Belastungen) sowie der sozioökonomische Status berücksichtigt werden.	GCB		8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: SIGN [14], WHO 2007 [15], DGK 2007 [142]			

Soziale und psychische Belastungsfaktoren beeinflussen das Risikoverhalten sowie Risikofaktoren. Sie sollten daher erfasst werden, um solche Risiken abzubauen und Patienten individuell entsprechend ihren Bedürfnissen beraten zu können [143]. Allerdings fehlt eindeutige Evidenz, dass ein Stressreduktionstraining oder andere psychologische Interventionen kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren. Viele sozioökonomische Faktoren lassen sich zudem durch die individuell Betroffenen kaum beeinflussen. Ein neueres Cochrane-Review fand lediglich moderate Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität ohne Veränderung der Gesamtmortalität, Revaskularisierungen oder nicht tödliche Myokardinfarkte. Unklar ist auch, welche Gruppen am ehesten von welchen Interventionen profitieren könnten [144].

6.1.1.4 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Die Beratung sollte selbstregulative, verhaltensbezogene Techniken beinhalten. Diese bestehen aus: 1. der Aufforderung zur Beschlussfassung hinsichtlich einer Verhaltensänderung, 2. der gemeinsamen spezifischen Zielsetzung, 3. der Überprüfung der zuvor gesetzten Ziele, 4. der Aufforderung zur Selbstbeobachtung des Verhaltens und 5. der Bereitstellung von Feedback hinsichtlich des Verhaltens.	B	T Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
De Novo Recherche: Metaanalysen[145–147]			

Es konnte gezeigt werden, dass diese fünf selbstregulativen verhaltensbezogenen Beratungstechniken die Effektivität der Beratung hinsichtlich der Steigerung körperlicher Aktivität sowie der Änderung der Ernährungsgewohnheiten wie der Reduktion von Fett- und Kalorienzufuhr sowie der Steigerung des Obst- und Gemüseverzehrs besonders effektiv sind [145–147].

Es gilt jedoch zu beachten, dass beschriebene Beratungstechniken in der Regel nicht isoliert angewendet werden, sondern Teil eines Beratungskonzepts bilden sollten [145]. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei der Förderung der Selbstbeobachtung zu. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die körperliche Aktivität durch die regelmäßige Erfassung mit Hilfe von Fragebögen unabhängig von der Beratungsintervention gesteigert werden kann. Weitere Möglichkeiten zur Bewegungsmotivation sind Schrittzähler, Bewegungstagebücher und das Grüne Rezept für Bewegung [148, 149].

Nachgewiesen effektiv sind ebenfalls die Techniken der motivierenden Beratung. Die Beratungsinhalte orientieren sich dabei an den oben genannten Stufen der Verhaltensänderung [150–154].

6.1.1.5 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Die Beratung sollte die Vereinbarung von Folgekontakten miteinschließen.	A	T Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
De Novo Recherche: Metaanalysen [139][155]			

Im Vergleich zu Interventionen, die einmalig durchgeführt werden, sind geplante Folgekontakte effektiver hinsichtlich von Verhaltensänderungen [139]. Da neu erlernte Verhaltensweisen häufig verloren gehen, sobald die Intervention beendet ist, sind Folgekontakte zur Verstärkung und Aufrechterhaltung des Wunschverhaltens in der Phase der Aufrechterhaltung [140] besonders wichtig [139]. Folgekontakte können persönlich, telefonisch [156], per Email oder per Internet erfolgen. Gruppenkontakte können soziale Unterstützung gewährleisten [139]. Telefonische Folgekontakte haben sich insbesondere als effektiv in der Beratung zur komplexen Ernährungsumstellung erwiesen [155].

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 [135, 138, 156-158]. 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. Verhaltensweisen (z.B. körperliche Aktivität) können durch Fragebögen, die Patienten z.B. im Wartezimmer oder zu Hause selbst ausfüllen können, erhoben werden. Das 5A-Modell stellt ein Grundgerüst dar, das eine freie individuelle Modifikation ermöglicht. Ziel ist es dabei, die einzelnen Schritte möglichst ressourcenschonend umzusetzen. Es müssen nicht alle Schritte in der Praxis umgesetzt werden. So ist es z.B. auch möglich, für den Schritt „Assist“ auf Beratungsangebote der Krankenkassen zurückzugreifen. Die Motivierende Beratung ist eine spezielle Technik, die sich für sehr viele Bereiche der Patientenberatung eignet, allerdings gezielt erlernt und geübt werden sollte [150–154].

6.1.2 Empfehlungen zur Bewegung

6.1.2.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Alle Personen sollten zu regelmäßiger körperlicher Aktivität ermutigt werden. Die Kombination bzw. Auswahl der körperlichen oder sportlichen Aktivität sollte sich an den Vorlieben/Fähigkeiten des Einzelnen orientieren.	B	P I T II	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], SIGN [14], WHO [15], ACCF/AHA [16], CCS [39], NICE [159], DGK [142]			

6.1.2.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei moderater Intensität bezüglich Freizeitaktivität sollte diese möglichst an 5 Tagen der Woche mit jeweils 30 Minuten erfolgen.	B	P I T II	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], WHO [15], CCS [39], DGK [142], NICE [159], ICSI [160]			

6.1.2.3 Statement	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Jede regelmäßige moderate Bewegungseinheit > 10 min zählt. Ab täglich 15 min oder 90 min/Woche moderat intensiver Bewegung sind Effekte zu erwarten.		P I	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: NICE [159] De Novo Recherche: [161]			

Praktisch alle Leitlinien empfehlen regelmäßige körperliche Aktivität zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Dies basiert im Wesentlichen auf epidemiologischen Daten und Ko-

hortenstudien, die naturgemäß keine Kausalität beweisen können. Auch nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren ist erhöhte körperliche Aktivität mit einer Reduktion der kardiovaskulären- und Gesamtmortalität von 28-40% bei beiden Geschlechtern assoziiert, wobei der Zusammenhang bei objektiver Messung der körperlichen Aktivität ausgeprägter war als bei Bezug zu reiner anamnestischer Erfassung. Eine Obergrenze der günstigen Wirkung wird nicht beschrieben, allerdings wurden dabei Extrem- oder Hochleistungssport nicht erfasst. Bei moderater Intensität körperlicher Freizeit-Aktivitäten über mindestens 30 min an 5 Tagen der Woche liegt ein um ca 35% vermindertes kardiovaskuläres Risiko vor [162]. Dies wurde auch beim arriba-Rechner so hinterlegt. Zusätzlich ist die Alltagsaktivität zu berücksichtigen. Hier werden 10 000 Schritte/Tag als präventiv wirksam angesehen [163, 164].

Hochwertige randomisierte Studien zum Effekt körperlicher Aktivierung in der Primärprävention fehlen. Dies gilt auch für die Kombination mit Ernährungsumstellung, wo es ebenfalls lediglich Studien mit Surrogatendpunkten wie Lipidwerte gibt. Somit gibt es keine gesicherte Evidenz, ob eine Intervention zur Erhöhung der körperlichen Aktivität bei Menschen ohne manifeste Erkrankung tatsächlich das kardiovaskuläre Risiko senkt.

Zur empfohlenen Intensität und Auswahl sind die Empfehlungen ebenfalls weitgehend identisch mit einer – allerdings unterproportionalen – Zunahme der Effekte mit Steigerung der geleisteten Arbeit [165]. Dabei zählt jede regelmäßige moderate Bewegungseinheit > 10 min.

Eine neue Kohortenstudie ergab, dass täglich 15 min oder 90 min/Wo mit moderat intensiver Bewegung Schwellenwerte für nachweisbare Effekte sind [161].

Über 70-jährige Männer mit einer Gehgeschwindigkeit von mindestens 5 km/h hatten eine sehr geringe Mortalität [166].

Die Risiken einer erhöhten körperlichen Aktivität, wie sie für die kardiovaskuläre Prävention empfohlen werden, sind sehr gering, sofern folgende Konstellationen nicht vorliegen: sehr anstrengende körperliche Belastung, exzessive Gesamtaktivität oder vorbestehende muskuloskelettale Erkrankungen bzw. hohes diesbezügliches Krankheitsrisiko [167][168].

Konkrete Hinweise zur Umsetzung von Bewegungsempfehlungen finden sich beim M.O.B.I.L.I.S.-Programm und bei den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention. Schrittzähler, Bewegungstagebücher oder das Rezept auf Bewegung sind hilfreiche Umsetzungshilfen [169]. Eine moderate körperliche Aktivität liegt vor, wenn Atemfrequenz oder Puls deutlich spürbar steigen und ein Wärmegefühl - bei feuchter oder warmer Umgebung auch Schwitzen - ohne das Gefühl der Erschöpfung entsteht. Typische Aktivitäten in diesem Bereich sind Fortbewegung zu Fuß oder mit dem Fahrrad, regelmäßige körperliche Aktivität bei der Berufstätigkeit, regelmäßige Tätigkeit im Haushalt oder Garten oder regelmäßiger Freizeitsport mit moderater Intensität [168].

Tabelle 2: Intensität und Energieverbrauch bei verschiedenen körperlichen Aktivitäten (adaptiert von [168])

Aktivität	Intensität	METS*	Kcal**
Bügeln	leicht	2,3	69
Putzen und Staub wischen	leicht	2,5	75
Spaziergehen 3km/h	leicht	2,5	75
Anstreichen/Dekorieren	moderat	3,0	90
Laufen 5 km/h	moderat	3,3	99
Staubsaugen	moderat	3,5	105
Golf spielen	moderat	4,3	129
Federballspiel	moderat	4,5	135
Tennis-Doppel	moderat	5,0	150
Walking 6 km/h	moderat	5,0	150
Rasen mähen	moderat	5,5	165
Fahrradfahren 18km/h	moderat	6,0	180
Tanzen	anstrengend	6,5	195
Fahrradfahren 21 km/h	anstrengend	8,0	240
Schwimmen 50m/min	anstrengend	8,0	240
Tennis-Einzel	anstrengend	8,0	240
Joggen 10 km/h	anstrengend	10,0	300

* MET= metabolisches Äquivalent. 1MET= Ruheumsatz von 3,5 ml Sauerstoffaufnahme pro KG Körpergewicht, 2 METS= doppelter Ruheumsatz

** Kcal: Energieverbrauch einer 60 kg schweren Person, wenn die Aktivität 30 min lang durchgeführt wird

6.1.3 Empfehlungen zum Rauchstopp

6.1.3.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei allen Patienten sollte der Nikotinkonsum erfragt und dokumentiert werden.	B	ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], SIGN [14], WHO [15], ACCF/AHA [16], CCS [39], DGK [142], ICSI [160], NVL Diabetes Typ 2 [51], Hessen [170]			

Zigarettenrauchen ist ein wichtiger vermeidbarer Risikofaktor für Herz-Kreislauf- [171-176] wie für weitere Erkrankungen (KI a) [13–16, 39, 142, 160, 170, 177-179]. Mehr als 50 % der akuten Myokardinfarkte im frühen Lebensalter (< 45 Jahre) gehen zu Lasten des Tabakkonsums [173]. Das relative Risiko für einen Myokardinfarkt steigt um ca. 6 % pro täglich gerauchter Zigarette [176]. Auch Passivrauchen ist ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-erkrankung [180, 181]. Für die Risikoabschätzung für Herz-Kreislauf-erkrankungen ist zur objektiven Risikoberechnung die

Erfassung des Raucherstatus notwendig. In arriba wird dem Raucherstatus der Konsum von 20 Zigaretten/Tag zugrundegelegt. Für die Risikokalkulation wird im ersten Jahr nach Rauchstopp noch ein Raucherstatus angenommen.

Etwa die Hälfte der Raucher möchte mit dem Rauchen aufhören. Über die Hälfte der Patienten in Hausarztpraxen erwartet, auf Lebensstilfaktoren aktiv angesprochen zu werden [182].

6.1.3.2 Empfehlung Es soll empfohlen werden, das Rauchen vollständig einzustellen.	Empfehlungsgrad A	Level of evidence Tia	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], SIGN [14], WHO [15], Hessen [170], Deutsche Hochdruckliga [179]			

Die Aufgabe des Rauchens reduziert das Risiko für eine Herz-Kreislauf-erkrankung relativ um ca. 35 % - 50 % und ist damit effektiver als jede pharmakologische Intervention [183-185]. Das kardiovaskuläre Risiko sinkt nach dem Rauchstopp im ersten Jahr um ca. die Hälfte, aber erst nach ca. 10-15 Jahren auf das eines Nichtraucherers [186–190]. Die Effektivität der Reduktion der gerauchten Zigaretten auf klinische Endpunkte konnte bisher nicht belegt werden [191].

Eine einfache kurze ärztliche Beratung ist bereits effektiv (NNT = 40), um den Rauchstopp um zusätzliche 1-3 % über die spontanen Rauchstopp-Raten von ca. 2 % pro Jahr zu erhöhen [192]. Höhere Anteile an Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, können durch intensivere und geschulte Beratung durch Hausärzte erreicht werden [193]. Zur Unterstützung kann z.B. kostenloses Material der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) genutzt werden (www.rauchfreiinfo.de). Die meisten Ex-Raucher haben es aber ohne Hilfe geschafft aufzuhören. Bei Bedarf stehen zur Raucherentwöhnung nicht-pharmakologische und pharmakologische Interventionen zur Verfügung. Kosten dafür werden in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen nicht regelhaft übernommen. Für Details wird auf die einschlägigen nationalen Leitlinien verwiesen [194–196].

In Ausnahmesituationen ist die Empfehlung zum Rauchstopp nicht indiziert, z.B. bei akuten Psychosen, Lebenskrisen etc. und wenn andere gesundheitliche Probleme einen Vorrang haben.

6.1.4 Empfehlungen zur Ernährung

Analyse und Berücksichtigung der Ernährungsgewohnheiten und ggf. die Beratung hinsichtlich einer Veränderung stellen wichtige Aspekte in der kardiovaskulären Prävention dar. Grundsätzlich sollte dabei eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung empfohlen werden. Es gilt als gesichert, dass es keine spezifische gesundheitsfördernde Ernährungsweise gibt, jedoch können durch Fehlernährung Krankheiten entstehen oder bestehende Krankhei-

ten hinsichtlich ihrer Ausprägung und Komplikationen verschlechtert werden. Daher sollte einerseits auf eine individuell unterschiedliche, bedarfsangemessene Kalorienzufuhr geachtet werden, andererseits sollte die Beratung zur Ernährung generell eingebettet sein in ein Gesamtkonzept und z.B. mit regelmäßiger körperlicher Bewegung und Rauchverzicht kombiniert sein [197-199].

Eine individuelle Beratung und ein regelmäßiges Follow-up (s. Kapitel 6.1.1, S.29) sind dabei für einen nachhaltigen Erfolg einer Ernährungsumstellung ebenso wichtig wie die Ernährungsumstellung per se [200]. In der Ernährungsberatung zur kardiovaskulären Prävention sollten auch psychosoziale Aspekte Berücksichtigung finden [201, 202]. Für das hausärztliche Ziel, den Patienten hinsichtlich einer Veränderung der Ernährungsgewohnheiten zu betreuen, wird ein schrittweises individualisiertes Vorgehen empfohlen [203]. Bei Bedarf sollte vom Hausarzt die Intensivierung der Ernährungsberatung durch die Teilnahme an einer strukturierten Schulung bzw. Beratung (Einzel- oder Gruppenberatung) z.B. durch die Krankenkasse empfohlen werden.

6.1.4.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Die Ernährung sollte abwechslungsreich sein und sich an den Empfehlungen der mediterranen Kost orientieren.	B	T Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], SIGN [14], WHO [15], NICE [159], DGK [142], ICSI [160], AHA update [177], Hessen [12]			

Die mediterrane Kost beinhaltet die in Tabelle 3, S.34 dargestellten Empfehlungen (nach [201]). Diese Empfehlungen stellen eine Orientierung dar und können nicht immer vollständig umgesetzt werden. Für den Einzelfall sollte daher das individuell Machbare vereinbart und ggf. schrittweise erweitert werden.

Tabelle 3: Zusammensetzung der mediterranen Kost [201]

Täglich	<ul style="list-style-type: none"> ■ Getreide: 1-2 Portionen pro Mahlzeit in Form von Brot, Nudeln, Reis, Couscous etc. vorzugsweise als Vollkornprodukte ■ Gemüse: 2 oder mehr Portionen pro Mahlzeit, mindestens eine Portion täglich als Rohkost ■ Obst: 1-2 Portionen pro Mahlzeit z.B. als Dessert, möglichst abwechslungsreich ■ Trinken: Trinken: möglichst täglich 1,5-2 l Wasser und ungesüßten Kräutertee ■ Milchprodukte: Milchprodukte: 2 Portionen pro Tag, bevorzugt als fettarme Produkte z.B. in Form von Joghurt oder Käse ■ Olivenöl: elementarerer Bestandteil, als Fettquelle reich an einfachungesättigten Fettsäuren ■ Oliven, Nüsse, Körner/Saat: z.B. als Quelle für Fette, Proteine, Vitamine
----------------	--

Täglich	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gewürze, Kräuter, Knoblauch, Zwiebeln: als Gewürze zur Geschmacksvariation und zur Reduktion des Salzkonsums ■ Alkohol: Moderater Konsum bis 1 Glas Wein täglich (Frauen) bzw. 2 Gläser (Männer) zu den Mahlzeiten
Wöchentlich	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fisch/ Meeresfrüchte: zwei oder mehr Portionen ■ Weißes Fleisch: 2 Portionen ■ Eier: 2-4 Portionen (inklusive Kochen und Backen) ■ Rotes Fleisch: weniger als 2 Portionen, möglichst dünn geschnitten, industriell weiterverarbeitet (z.B. Wurst, Fertignahrung) weniger als 1 Portion ■ Kartoffeln: bis zu 3 Portionen, möglichst frisch zubereitet
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> ■ Süßigkeiten, Kuchen/Gebäck, Fruchtsäfte, Softdrinks

Die mediterrane Ernährung sollte in erster Linie als komplexe und kombinierte Form der Ernährung betrachtet werden [204]. Es sollte eine konsequente Kombination mehrerer Ernährungsempfehlungen daraus angestrebt werden, die Reihenfolge bzw. die Menge der Empfehlungen sollte dabei der individuellen Situation in der Beratung angepasst werden. Im Vergleich zu anderen – häufig einseitigen – Diätformen lassen sich die Empfehlungen der mediterranen Ernährung langfristig umsetzen und beibehalten. Nicht zuletzt deswegen wird der mediterranen Ernährung ein langfristig positiver Effekt auf bestehendes Übergewicht bzw. ein präventiver Einfluss zugeschrieben [205–207]. Die PREDIMED Studie kam zu dem Schluss, dass eine mediterrane Diät in Ergänzung mit entweder Olivenöl (ca. 1 Liter pro Familie pro Woche bzw. 50 ml pro Teilnehmer pro Tag) oder Nüssen (30 g pro Tag) die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren konnte [207, 208]. In dieser Studie wurde allerdings nicht die reine mediterrane Ernährung, sondern eine erweiterte Form untersucht [209].

6.1.4.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Der Anteil gesättigter Fette an den Nahrungsfetten sollte möglichst gering sein. Sie sollten durch einfach bzw. mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden.	B	IV	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaption: ESC [13], SIGN [14], WHO [15], CCS [39], ACCF/AHA [16], NICE [159], DGK [142], ICSI [160]			

Trans-Fettsäuren, die bei der (industriellen) Härtung von Pflanzenölen entstehen, sind gehäuft in Margarine, in Backwaren und in frittierten Lebensmitteln sowie in Fertiggerichten enthalten. 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 [210]. Zu den Auswirkungen auf klinische Endpunkte liegen keine kontrollierten Studien vor. In einer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien wird ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse beschrieben [211]. Die

Evidenzlage zu einer unterschiedlichen Wirkung verschiedener Trans-Fettsäuren ist uneinheitlich [212, 213].

Der Ersatz von gesättigten durch einfach oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren hat dabei für die kardiovaskuläre Risikoreduktion eine größere Bedeutung als die Fettreduktion per se [214]. Mehrfach ungesättigte (essenzielle) Fettsäuren finden sich v.a. in Pflanzenölen (z.B. Lein-, Sonnenblumen-, Weizenkeim- und Rapsöl). Einfach ungesättigte Fettsäuren finden sich v.a. in Oliven- und Rapsöl. Eine detaillierte Aufstellung findet sich in [215].

6.1.4.3 Empfehlung Es sollte empfohlen werden, den Kochsalzkonsum auf unter 6 g/Tag zu beschränken.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence T i	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaption: Hessen [12], SIGN [14], WHO [15]			

Der durchschnittliche Kochsalzkonsum in Deutschland liegt derzeit bei 8-10 g pro Tag [216]. Die Empfehlung, den Kochsalzkonsum zu reduzieren, gilt dabei für die Gesamtbevölkerung. In der Beratung zur Kochsalzrestriktion sollte dabei auch über den durchschnittlichen Kochsalzgehalt bestimmter Lebensmittel(gruppen) informiert werden. Dabei sollten Patienten insbesondere auch auf den überproportional hohen Anteil von Kochsalz in industriell hergestellten Lebensmitteln hingewiesen werden [216].

Tabelle 4: Durchschnittliche NaCl-Menge im durchschnittlichen Tagesverbrauch (Hessen-LL modifiziert nach[216])

1 g	Unverarbeitete Grundlebensmittel (Gemüse, Getreide, Milch, Fleisch)
2 bis 3 g	Alle Brotsorten
3 bis 5 g	Wurst, Schinken, Pökelfleisch, Käse, Fischmarinaden
4 bis 5 g	Industriell bearbeitete Lebensmittel (z.B. Tütensuppen, Fertiggerichte, Tiefkühlkost), Konserven, Fischgerichte, selbst zubereitete Speisen
1 bis 2 g	Nachsalzen und Würzen mit salzhaltigen Gewürzen

6.1.4.4 Empfehlung In der Beratung sollte empfohlen werden, den Alkoholkonsum zu beschränken.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence CGB	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaption: NICE [159]			

Im Sinne einer allgemeinen Gesundheitsberatung sollte sich der Alkoholkonsum 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 [217, 218].

Eine Empfehlung zum Konsum von Alkohol zur kardiovaskulären Prävention kann angesichts der heterogenen Studienlage nicht gegeben werden [219].

Vitaminsupplementation

6.1.4.5 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Eine Supplementierung mit Vitamin- bzw. Antioxidantien-Präparaten sollte nicht generell empfohlen werden.	B	T i a	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
De Novo Recherche [220]			

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 niedrigdosiertem Vit B6 bei kardiovaskulären Ereignissen (7% relative Abnahme), Vit B6 und Vit E schützen marginal (9 % relative 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 [220], so verschwindet der Effekt.

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. [220–225]

Vitamin B12 und Folsäure

Eine Assoziation von erhöhten Homocysteinblutspiegeln mit kardiovaskulären Risiko wurde im letzten Jahrhundert erstmals beobachtet und danach in mehreren Beobachtungsstudien bestätigt [107, 226].

6.1.4.6 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Vitamin B und Folsäure zur Senkung des Homocysteinspiegel sollen in der kardiovaskulären Prävention bei unselektierten Patienten nicht verwendet werden.	A	T i	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
De Novo Recherche: Metaanalysen [227–229]			

Der Homocysteinspiegel lässt sich durch B-Vitamine und Folsäure senken. Mehrere Meta-Analysen zum Nutzen der Senkung des Homocysteinspiegels mit B-Vitaminen und Folsäure konn-

ten keinen Effekt bzw. sogar eher negative Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte feststellen [227-229]. Da Homocystein in keinem Risikokalkulator berücksichtigt wird und sich aus einem erhöhten Homocysteinspiegels keine Konsequenz ableiten, kann eine Messung nicht empfohlen werden.

6.2 Medikamentöse Maßnahmen

6.2.1 Blutdrucksenkung

Messmethode und Diagnosesicherung

Grenzwerte und Referenzwerte in der überwiegenden Anzahl der Leitlinien beziehen sich auf konventionell gemessene Blutdruckwerte, die in der Regel durch ärztliches Assistenzpersonal erhoben wurden [230–232].

Folgende Punkte sollten bei der konventionellen Messung des Blutdrucks beachtet werden [13-15, 170, 233]:

- Die Blutdruckmessung sollte mit einem geeichten Standard-Sphygmomanometer oder einem semiautomatischen Gerät im Sitzen und nach mindestens 5-minütiger Ruhepause erfolgen.
- Die Ablassrate des Manschettendruckes sollte höchstens 2 mm Hg/sec. bis 3 mm Hg/sec. betragen.
- Bei der Basisuntersuchung sollte eine Messung an beiden Armen erfolgen und dokumentiert werden; bei wiederholten Abweichungen ≥ 10 mmHg sollte der Arm mit dem höheren Wert für zukünftige Messungen verwendet werden [15, 170].
- Es sollte eine passende Manschettengröße verwendet werden (Tab. 1):
 - Die Gummimanschette sollte mindestens 80% des Oberarmes umschließen
 - Folgende Manschettengrößen sollten in Abhängigkeit vom Oberarmumfang verwendet werden:

Tabelle 5: Empfohlene Manschettengröße in Abhängigkeit vom Oberarmumfang [170]

Oberarmumfang	Manschettengröße
< 24 cm	10 cm
24-32 cm	12-13cm
33-41 cm	15 cm
> 41 cm	18 cm

Bei Mehrfachmessungen sollte eine Pause von mindestens 1 Minute gemacht werden. Im Rahmen der Hypertonie-Diagnostik und als Kontroll-Untersuchung kann eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt werden [234]. Nach orientierender Messung an beiden Armen (s.o.) sollten die künftigen Messungen an dem Arm mit dem höheren Blutdruckwert durchgeführt werden [15].

6.2.1.1 Empfehlung Zur Diagnosesicherung einer arteriellen Hypertonie mittels konventioneller Blutdruckmessung sollten drei Messungen an mindestens zwei verschiedenen Tagen durchgeführt werden, wobei die 3. Messung in zeitlichem Abstand z.B. zum Ende des zweiten Termins erfolgen sollte.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence D IV	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: WHO [15], SIGN [14], DGK [142], Hessen [170], USPSTF [235]			

Bei korrekter Durchführung liegt bei der konventionellen Blutdruckmessung eine sehr gute Korrelation zur intraarteriellen Blutdruckmessung vor [236]. Nach Expertenempfehlungen sollten aufgrund von Messfehlern mehrere Messungen durchgeführt werden. Anhand einer Studie konnten mittels statistischer Modellierung gezeigt werden, dass für einen Großteil der Patienten anhand von 3 durchgeführten Messungen eine korrekte Klassifizierung des Blutdrucks erfolgen konnte [236, 237].

Screeningintervall

6.2.1.2 Expertenkonsens Eine Blutdruckmessung sollte im Regelfall alle 2 Jahre im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung erfolgen.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence GCP	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
---	------------------------------------	--	--

In einigen Leitlinien wird ein Screening auf arterielle Hypertonie in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (bei Personen älter als 18 Jahren) empfohlen [238]. Zur optimalen Dauer des Screeningintervalls gibt es bisher keine ausreichende Evidenz [238]. Aufgrund der in Deutschland durchgeführten Gesundheitsuntersuchung ab dem 35. Lebensjahr im Intervall von 2 Jahren wird die Blutdruckmessung im Rahmen dieser Vorsorgeuntersuchung empfohlen. Bei systolischen Blutdruckwerten kleiner als 120 mmHg und diastolischen Blutdruckwerten kleiner als 80 mmHg werden in einigen Leitlinien Intervalle von 2 bis 5 Jahren empfohlen [14, 238]. Bei systolischen Blutdruckwerten von 120-139 mmHg und / oder diastolischen Blutdruckwerten von 80-90 mmHg werden jährliche Kontrollen empfohlen [238].

Klassifizierung der Messwerte

Eine arterielle Hypertonie wird entsprechend der Klassifizierung der WHO/ISH und ESH/ESC als ein systolischer Wert von 140 mmHg oder mehr und/oder ein diastolischer Wert von mehr als 90 mmHg definiert [15, 16, 142, 170, 238] (s. Tab. 6 und Tab. 7). Eine isolierte systolische Hypertonie sollte entsprechend der genannten Klassifizierung eingestuft werden, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sollte bei einer isolierten systolischen Hypertonie und einem

diastolischen Blutdruck von 60-70 mmHg angenommen werden (Pulsdruck > als 70 mmHg).

Tabelle 6: Klassifizierung von konventionell gemessenen Blutdruckwerten (mmHg) angelehnt an WHO/ISH und ESH/ESC [170, 239, 240]

Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Normal	<140	und	<90
Hypertonie	≥140	und / oder	≥90
Isolierte syst. Hypertonie	≥140	und	<90

Tabelle 7: Klassifikation der Grenzwerte für die 24-Stunden-Blutdruckmessung angelehnt an [170, 232]

Kategorie	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Tagesmittelwert, mind. 14 Messungen	135	85
24-Stunden-Mittelwert	130	80

Als normale Nachtmittelwerte gelten Werte systolisch < 120 mmHg und diastolisch < 70 mmHg. Ein Absinken der nächtlichen Blutdruckwerte um weniger als 10 % kann ein Hinweis auf sekundäre Hypertonieformen sein (z.B. Schlafapnoe, renale Hypertonie).

Beginn der antihypertensiven Therapie

Der Therapiebeginn richtet sich nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko [13, 14] (s. Abschnitt 5.2, S.23).

Nichtmedikamentöse antihypertensive Therapie

Lebensstilinterventionen sollten die Basis der antihypertensiven Therapie bei allen Patienten mit arterieller Hypertonie bilden [13] (s. Abschnitt 6.1, S.37).

6.2.1.3 Empfehlung Ausreichende körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und Nicht-Rauchen sollen vor jeder medikamentösen Intervention besprochen werden bzw. diese begleiten.	Empfehlungsgrad A	Level of evidence T Ia	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], SIGN [14], CCS [39], DGK [142]			

Die Beratung zu einem gesunden Lebensstil sollte während der medikamentösen Therapie aufrecht erhalten werden [142].

<p>6.2.1.4 Empfehlung Alle Personen mit wiederholt gemessenen Blutdruckwerten von syst. \geq 140 mmHg und/oder diast. \geq 90 mmHg oder von Verwandten ersten Grades mit Bluthochdruck sollten eine Beratung zu einem gesunden Lebensstil erhalten.</p>	Empfehlungsgrad B	Level of evidence T IV	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], SIGN [14], DGK [142]			

Medikamentöse antihypertensive Therapie

<p>6.2.1.5 Empfehlung Bei Personen mit einem kardiovaskulären 10-Jahres-Gesamtrisiko $<$ 20 % sollte 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) empfohlen werden.</p> <p>Eine medikamentöse antihypertensive Therapie sollte bei Nichterreichen des Blutdruckzielwertes nach diesem Intervall empfohlen werden.</p>	Empfehlungsgrad B	Level of evidence T III c T IV	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: modifiziert nach ESC [13], SIGN [14]			

<p>6.2.1.6 Empfehlung 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 empfohlen werden.</p>	Empfehlungsgrad B	Level of evidence T III c T IV	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: SIGN [14]			

6.2.1.7 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Personen mit einem kardiovaskulären Gesamtrisiko $\geq 20\%$ und einem syst. Blutdruck von 160-179 mmHg und/oder einem diast. Blutdruck von 100-109 mmHg) soll eine medikamentöse antihypertensive Therapie empfohlen werden.	B	T IIa T IIb	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], SIGN [14]			

6.2.1.8 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Personen mit einem syst. Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder einem diast. Blutdruck ≥ 110 mmHg) sollte eine zeitnahe medikamentöse Behandlung empfohlen werden.	B	T IV	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], DGK [142]			

Bezüglich der Empfehlungen zum Beginn der medikamentösen Therapie finden sich in den einzelnen Quellleitlinien abweichende Empfehlungen. Werte von syst. ≥ 140 mmHg und / oder diastolisch ≥ 90 mmHg werden bei niedrigem kardiovaskulären Gesamtrisiko zumindest als kontrollbedürftig angesehen [14]. Ebenso wird bei syst. Blutdruck 140-179 mmHg und/oder diast. Blutdruck 90-109 mmHg bei niedrigem kardiovaskulären Gesamtrisiko der verzögerte Beginn einer medikamentösen Therapie empfohlen [240], um den Effekt der Lebensstiländerungen in einem angebrachten Zeitraum abzuwarten. Darüber hinaus finden sich Empfehlungen zum zeitnahen medikamentösen Behandlungsbeginn bei syst. Blutdruck 160-179 mmHg und/oder diast. Blutdruck 100-109 mmHg (kein Abwarten auf Effekt von Lebensstiländerungen) [14, 15].

Bei syst. Blutdruck 140-179 mmHg und/oder diast. Blutdruck 90-109 mmHg und erhöhtem oder hohem kardiovaskulärem Risiko wird der Beginn [13] bzw. die Erwägung einer medikamentösen Therapie empfohlen [14].

Bei Personen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich eine chronische Nierenerkrankung oder Diabetes mit Komplikationen oder Zielorganschäden aufweisen, empfehlen einige Leitlinien die Erwägung einer antihypertensiven Therapie bei geringeren Grenzwerten (syst. < 130 mmHg und/oder diast. < 80 mmHg) [14, 15].

Für die Senkung des syst. Blutdrucks bei Menschen mit Diabetes auf Werte < 120 mmHg liegt aber in einer Studie ein Hinweis auf Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit der antihypertensiven Medikation vor [241]. Ein Cochrane-Review konnte für keine Subgruppe eine günstige Wirkung einer Senkung unter einen systolischen Blutdruckwert von 140 mmHg feststellen [242]. Dies wird unterstützt durch eine Studie an Nierenkranken [238]. Die Leitliniengruppe empfiehlt daher aufgrund neuer Studie-

nergebnisse keine strengeren Blutdruckziele bei Hochrisikopatienten [242].

Die vorliegende Evidenz bezieht sich auf Personen in einem Alter zwischen 40 und 80 Jahren. Zu Personen höheren Alters gibt es bisher noch keine Evidenz für einen Effekt einer antihypertensiven Behandlung. Über den Beginn einer antihypertensiven Therapie sollte daher individuell entschieden werden.

Zielwerte der antihypertensiven Therapie

6.2.1.9 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Primäres Ziel der antihypertensiven Behandlung ist die Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos (s. Abschn. 5.2). Im Allgemeinen soll ein Blutdruck von ≤ 140 mmHg systolisch von ≤ 90 mmHg diastolisch angestrebt werden.	A	T I a	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ESC [13], WHO [15]; Referierte Metaanalysen/Studien [238, 242].			

Für Patienten mit diabetischer Nephropathie und Proteinurie, Niereninsuffizienz und Proteinurie (≥ 30 mg/2 h) verweisen wir auf die KDIGO-Leitlinie [243]. Für diese Gruppe wird ein Zielwert von ≤ 130 systolisch bzw. ≤ 80 diastolisch angestrebt.

Medikamentöse antihypertensive Therapie

6.2.1.10 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Die primäre Auswahl des Antihypertensivums sollte nach Wirksamkeit, Verträglichkeit, Begleiterkrankungen und Kosten erfolgen.	B	T IV	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: ACCF/AHA [16], DGK [142]			

Thiaziddiuretika, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (ARB) und Beta-Blocker sind als Medikamente der ersten Wahl geeignet [15, 238, 244-253]. Für diese Substanzen wird der Nutzen der antihypertensiven Therapie als zum größten Teil unabhängig von der eingesetzten Substanzklasse bewertet. Zu beachten ist, dass für Amlodipin die NNH für eine kardiale Dekompensation bei 30/5 Jahren liegt. Bei Indikation für ACE-Hemmer und gleichzeitiger Unverträglichkeit können Chlorthalidon oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker alternativ eingesetzt werden.

Alpha1-Blocker und zentrale Antisymphotonika sind nur Mittel der ferneren Wahl für die Kombinationstherapie [254-256].

Zur Anwendung kommen Stufenschemata, in denen der Einsatz von Mono- und Kombinationstherapie entsprechend des Therapieerfolges empfohlen wird [13, 244] (s. Abb. 1). Eine Kombinationstherapie wird empfohlen, wenn durch Behandlung mit einem Medikament in adäquater Dosis der Blutdruck noch $> 20/10$ mmHg über dem Zielwert liegt [238]. Der Therapiebeginn mit zwei oder mehreren Antihypertensiva mit halber Standarddosis kann erwogen werden, um mögliche Nebenwirkungen zu minimieren [142, 244].

Wird nach der Ausdosierung einer 3-er Therapie-Kombination der Zielblutdruck nicht erreicht, sind folgende Maßnahmen sinnvoll:

- Erwägung einer sekundären Hypertonie
- Erwägung von anderen Ursachen der Resistenz
- Berücksichtigung von Diuretika-Typ und -Dosis sowie der Nierenfunktion
- ggf. Konsultation eines Spezialisten [238].

Bei der medikamentösen Therapie sollten spezielle Interaktionen und Nebenwirkungen in Abhängigkeit von den vorliegenden Begleiterkrankungen und Medikation beachtet werden [142, 170].

Eine antihypertensive Therapie sollte auf unbestimmte Dauer erfolgen, da bekannt ist, dass eine Blutdruck-Senkung $< 140/90$ mmHg nur bei einer Minderheit der Patienten nach Absetzen der Medikation gehalten werden kann [13].

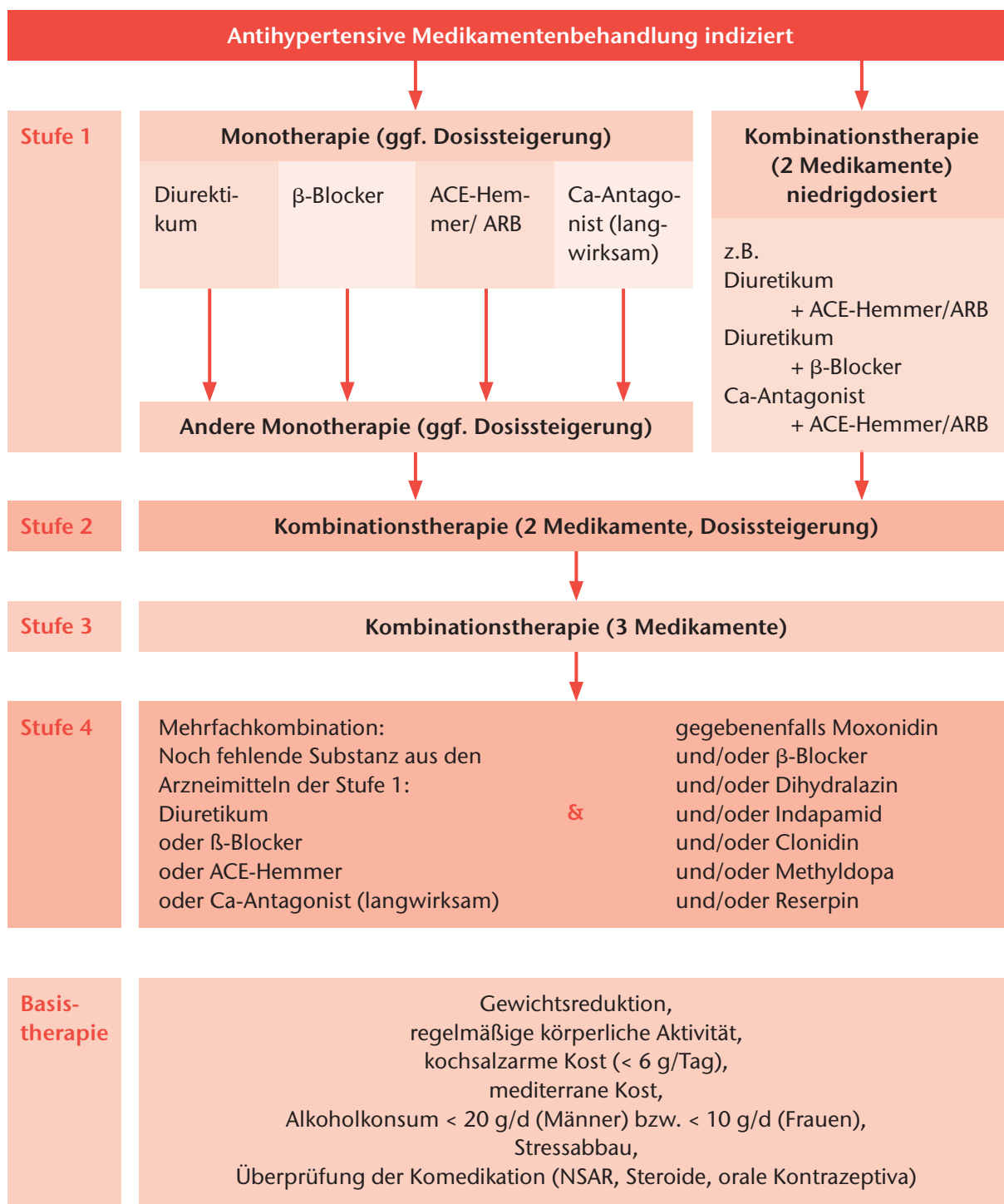


Abbildung 1: Stufenplan für die medikamentöse antihypertensive Therapie, angelehnt an [170]

Anmerkung: Bei Patienten mit schwer einstellbaren Blutdruckwerten nach Anwendung einer 3-fach-Therapie kann die zusätzliche Gabe von Spironolacton (Stufenschema Stufe 3 und Stufe 4) zu einer effektiven Senkung der Blutdruckwerte führen [257].

Antihypertensive Therapie bei älteren Patienten

6.2.1.11 Expertenkonsens Bei Personen > 80 Jahre kann über Therapiebeginn bzw. -stopp individuell entschieden werden.	Empfehlungsgrad C	Level of evidence T IV	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein
Leitlinienadaptation: WHO [15]			

Die Datenlage zur antihypertensiven Therapie bei älteren Personen ist unzureichend, so dass insbesondere bei diesen Patienten Therapieentscheidungen nach Abwägung von potentielltem Nutzen und Nebenwirkungen getroffen werden sollten [14]. Nach einer neueren Untersuchung führte die Senkung des systolischen Blutdrucks von einem Ausgangswert > 160 mmHg auf einen Blutdruckzielwert von 150/80 mmHg bei Patienten älter als 80 Jahren zu einem reduzierten Schlaganfallrisiko, Reduktion der Gesamtmortalität und einer reduzierten Rate an Herzinsuffizienz und kardialer Ereignisse [258]. Bei älteren Menschen mit Hypertonie mit stark eingeschränkter Beweglichkeit konnte bei Blutdruckwerten über 140/90 mmHg dagegen keine erhöhte Mortalität festgestellt werden [259].

Kontrolle des Therapieerfolgs

6.2.1.12 Expertenkonsens In der Regel kann nach Beginn der medikamentösen Therapie bis zum Erreichen des Blutdruck-Zielwertes eine monatliche Folgeuntersuchung durchgeführt werden.	Empfehlungsgrad C	Level of evidence GCP	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: WHO [15]; USPSTF [235]			

Ein kürzeres Zeitintervall sollte bei initialen Blutdruckwerten von syst. \geq 160 mmHg oder diast. Blutdruck \geq 100 mmHg oder bei Patienten mit besonderen Komorbiditäten gewählt werden [238]. Nach Erreichen des Blutdruck-Zielwertes wird für den Regelfall zunächst ein 3- bis 6-monatiges Zeit-Intervall zwischen den Kontrolluntersuchungen empfohlen [238]. Eine Kontrolle des Therapieerfolgs kann auch durch den Patienten mittels Blutdruck-Selbstmessung oder 24-Stunden-Langzeitmessung erfolgen [231]. Bei stabiler Einstellung können die Intervalle nach Einschätzung der Leitliniengruppe bis zu 12 Monaten verlängert werden, insbesondere bei zuverlässiger Selbstmessung durch den Patienten. Zusätzlich sollte bei älteren Patienten, Menschen mit Diabetes und Patienten mit autonomer Dysfunktion regelmäßig die Orthostase-reaktion erfasst und die Blutdruckwerte ggf. im Stehen gemessen werden [142, 235].

Senkung des Blutdrucks mit Hilfe von Akupunktur

Prinzipiell konnte zwar gezeigt werden, dass Akupunktur bei Personen mit einem erhöhten

Blutdruck zu einer kurzfristigen Senkung des Blutdrucks führen kann. Zu der Frage, ob und ggf. wie eine Langzeitwirkung zu erzielen wäre, liegen keine Studien vor.

6.2.1.13 Empfehlung Akupunktur soll nicht standardmäßig zur Senkung des Blutdrucks in der Hausarztpraxis eingesetzt werden.	Empfehlungsgrad A	Level of evidence T Ia	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
De Novo Recherche [260-264]			

6.2.2 Cholesterinsenkung

Erhöhte Serum-Spiegel für Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin und niedrige Spiegel von HDL-Cholesterin sind unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose und wichtige Marker für präventive Maßnahmen. Die Bedeutung der Triglyceride für das kardiovaskuläre Risiko ist umstritten. Bezüglich LP(a) gibt es derzeit keine Studien mit nachgewiesenen therapeutischen Effekten [265] (s. Kapitel 5.5, S. 25).

Bei gemischten Hyperlipidämien ist das Risiko in der Regel vom Ausmaß der Erhöhung des Gesamt- bzw. LDL-Cholesterins abhängig [266] (s. Tabelle 10 auf 86).

Hohe Cholesterinspiegel sind häufig bedingt durch Bewegungsarmut, genetische Faktoren und/oder fetthaltige Ernährung sowie Begleiterkrankungen.

Chemisch wird Cholesterin zu polyzyklischen Alkoholen bzw. Sterinen gerechnet, aber meist auch fälschlicherweise als Fett bzw. Lipid bezeichnet. Es wird für die Herstellung von Steroidhormonen und Gallensäuren benötigt und zu etwa 90 % im Körper synthetisiert; nur etwa 10% stammen aus der Nahrung. (Wegen der verbreiteten Nutzung und fehlender Alternativen im medizinischen Bereich werden die Begriffe „Lipid“, „Dys-/Hyperlipidämie“ usw. auch hier verwendet.)

Eine „Hyperlipidämie“ gehört zu den in Deutschland am häufigsten gestellten Diagnosen; bei über 20 % der Patienten werden als zu hoch bezeichnete Blutfettwerte diagnostiziert [267]. Legt man die Definition der ESC (European Society of Cardiology) [13] zu Grunde und definiert ein Gesamtcholesterin über 190 mg/dl (5mmol/l) als erhöht, so betrifft das entsprechend den Daten der DEGS1 etwa 60 % der deutschen Bevölkerung und fast 80 % der über 65-jährigen Frauen. Etwa 20 % der deutschen Bevölkerung und ein Drittel der über 65-jährigen Frauen weisen nach dieser Definition „stark erhöhte“ Gesamtcholesterinwerte über 240mg/dl (6,2mmol/l) auf. Allerdings bleibt der Sinn dieser Beschreibung als „erhöht“ oder „stark erhöht“ fragwürdig angesichts einer fehlenden einheitlichen bzw. verbindlichen Definition von Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Dyslipidämie und einer fehlenden direkten Therapieindikation unterhalb von Gesamtcholesterinwerten von nüchtern > 8 mmol/l (> 310 mg/dl).

Die Auswertung von 7.038 deutschen Teilnehmern an der repräsentativen Studie zur Gesundheit Erwachsener (DEGS1 [9]) zeigen, dass die durchschnittlichen Gesamtcholesterinwerte bei Frauen bei 205 und bei Männern bei 200 mg/dl liegen und mit dem Alter ansteigen [268].

Sekundäre Hyper-/ Dyslipidämien

6.2.2.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Vor Beginn einer Lipid-senkenden Behandlung sollten sekundäre Hyperlipoproteinämien bedacht werden.	B*	IV	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienkonsens: NICE 2008 [159], NICE 2014 [167], AKDAE 2012 [266], ESC 2012 [13], AHA/ACC 2013 [269]			

Sekundäre Hyperlipoproteinämien treten definitionsgemäß bei einer Grunderkrankung auf und normalisieren sich bei entsprechender ursächlicher Behandlung. Vor Beginn einer cholesterinsenkenden Behandlung sollten sie deswegen bedacht werden.

An sekundäre Hyper- und Dyslipidämien ist insbesondere zu denken bei (s. Tabelle 10, S. 85) [266]:

- Diabetes
- Hypothyreose
- Nieren- oder Lebererkrankungen
- Alkoholabusus
- Schwangerschaft
- Autoimmunerkrankungen (z.B. SLE)
- Steroidhormonen
- Medikamente (Betablocker, Thiaziddiuretika)

Besondere Bedeutung bei erhöhten Triglyzeriden haben Alkoholkarenz und die bessere Einstellung eines Diabetes mellitus [266].

Therapieindikationen

Bei Personen ohne vorheriges kardiovaskuläres Ereignis geht man davon aus, dass eine medikamentöse Behandlung nicht routinemäßig erfolgen sollte.

U.a. wegen der deutlich besseren Effekte einer Lebensstiländerung (relative Risikoreduktion ca. 35-45 % durch regelmäßige Bewegung bzw. Nikotinstopp) ist vor Einleitung einer lipidsenkenden medikamentösen Behandlung eine Darstellung der absoluten und relativen Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse und der möglichen Therapieeffekte sinnvoll.

(siehe www.arribahausarzt.de)

Kardiovaskuläres Gesamtrisiko > 20 %/10 Jahre

6.2.2.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei einem absoluten Risiko über 20 % für kardiovaskuläre Ereignisse in 10 Jahren sollte eine Statintherapie angeboten werden.	B*	IV	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienkonsens: NICE 2008 [159], SIGN [14], WHO [15], DGK [142], Hessen [12] AkdÄ 2012 (247); Richtlinien AMR Anlage III [36]; Metaanalysen [24, 270]			

Für die medikamentöse Prävention mit Cholesterinsenkern wird derzeit in fast allen Leitlinien ein absolutes Risiko von 20% für kardiovaskuläre Ereignisse in den nächsten zehn Jahren als sinnvolle Behandlungsschwelle angesehen [39, 266, 271-274]. (Leitlinienkonsens: NICE, SIGN, WHO, DGK [12, 15, 142, 159, 244])

Die Orientierung am kardiovaskulären Risiko spiegelt sich in den gesetzlichen Vorgaben – in Deutschland bestehen im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Richtlinien für eine wirtschaftliche Verordnung. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß §92, §16 und §34 des SGB V in der Anlage III zu den Arzneimittelrichtlinien (AMR) die Verordnung lipidsenkender Medikamente zu Lasten der GKV untersagt mit Ausnahmen bei:

- bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren und entsprechend Metaanalysen von Interventionsstudien bei Personen ohne vorherige Gefäßereignisse [24, 270].
- begründeten Einzelfällen mit besonders hohem Langzeitrisiko (z.B. bei familiärer Hypercholesterinämie)

Es besteht ein Konsens der Referenz-Leitlinien, dass für Statine mit Abstand die besten Wirksamkeitsbelege vorliegen [12, 13, 142, 159, 244] und deswegen – neben einer Lifestyle-Anpassung – diese bevorzugt verwendet werden sollten. (siehe unten)

Patienten mit absolutem Gefäß-Risiko 10-20 %/10 J und hohem altersbezogenem (relativem) Risiko:

6.2.2.3 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Patienten mit absolutem Gefäßrisiko 10-20 %/10 Jahre und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko kann eine medikamentöse Behandlung nach individueller Beratung erwogen werden.	B*	T Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinien: ESC 2012 [13], NICE 2014 [167], CCS 2012 [275], AHA/ACC 2013 [269], AKdÄ2012 [266]; De Novo Recherche; Metaanalysen: [24, 270]; AMR Anlage III [36]			

In einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse von 14 Primärpräventions-Statinstudien [270] zeigte sich eine signifikante Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse (RRR 31 %, NNT 50) bereits bei

einem durchschnittlichen absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse von 6,4 % in 4,9 Jahren (entspricht ca. 13 % in 10 Jahren). Weitere signifikante Ergebnisse ergaben sich in diesem Risikobereich für Herzinfarkte (RRR 28%, NNT 55), Schlaganfälle (RRR 22 %, NNT 196) sowie die Gesamtsterblichkeit (RRR 16 %, NNT 208) [274].

Aktuelle Metanalysen der CTT auf der Basis individueller Daten von über 170.000 Patienten zeigten eine durchgängige etwa 15%ige relative Risiko-Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität auch unterhalb eines absoluten Risikos von 10 %/10 Jahren [24, 276].

Eine Diskussion über eine Absenkung der Indikationschwelle z.B. auf absolut 10-15 %/10 Jahre ist angesichts der notwendigen Abwägung von Kosten und möglichen unerwünschten Wirkungen der Behandlung noch nicht abgeschlossen [167][269, 277].

Eine Absenkung der Indikationsschwelle von 20 % auf 7,5 % entsprechend der AHA/ACC-Leitlinie von 2013 würde bei US-amerikanischen Erwachsenen den behandlungsbedürftigen Anteil von 37,5 % auf 48,6 % erhöhen – insbesondere bei 60-75-jährigen ohne Vorerkrankungen [278].

In Großbritannien wurde in der NICE-Leitlinie von 2014 [167] die Schwelle des 10-Jahres-Risikos für 40 bis 74-jährige auf 10 % herabgesetzt [279]; allerdings bezogen auf den nur in Großbritannien anwendbaren Risikokalkulator QRISK2.

In den derzeit gültigen Bestimmungen der Arzneimittelrichtlinie findet sich die Option einer individuell zu begründenden Statin-Therapie unterhalb der genannten Risikoschwelle von 20 % z.B. bei einem ungewöhnlich hohen relativen Risiko im Vergleich zur altersentsprechenden Population [36].

„Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt kann die nach dieser Richtlinie in ihrer Verordnung eingeschränkten und von der Verordnung ausgeschlossenen Arzneimittel (Nr. 3 - 6) ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen (§ 31 Abs.1 Satz 4 SGB V, § 16 Abs. 5 AM – RL) [36].

Dies stellt eine praktikable Annäherung an Behandlungsindikationen entsprechend dem kardiovaskulären Lebenszeit-Risiko dar, die derzeit diskutiert wird [280, 281].

Patienten mit Gesamt-Cholesterin > 8mmol/l (> 310 mg/dl) bzw. LDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl)

6.2.2.4 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Erhöhung des Gesamtcholesterins > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) sowie bei familiärer Hypercholesterinämie* sollte eine lipidsenkende Therapie (primär: Statine) empfohlen werden.	B	T IIa	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Studien [282-284]; Leitlinienkonsens: ESC 2012 [13], WHO 2007 [15], SIGN 2007 [14], DGK 2007 [142], CCS 2012 [275], AHA/ACC 2013 [269], NICE 2014 [167], AKdÄ 2012 [266]			

* Definition der familiären Hypercholesterinämie siehe unten.

Bei Patienten mit einer stark ausgeprägten Cholesterinerhöhung liegt in der Regel ein so hohes absolutes Gefäßrisiko vor, dass Modifikationen des Lebensstils (Bewegung, Ernährung) allein nicht ausreichen und eine medikamentöse Behandlung (primär mit einem Statin) sinnvoll ist [282-284] und deswegen allgemein empfohlen wird [13, 15, 142, 244, 266].

Als unteren Grenzwert für die direkte Therapieindikation empfehlen die meisten Leitlinien ein Gesamtcholesterin > 8 mmol/l (entsprechend > 310 mg/dl) [13, 15, 142, 244].

Die familiäre Hypercholesterinämie ist mit einer Prävalenz von mindestens 1:500 relativ häufig und ist definiert als Kombination von LDL $> 4,9$ mmol/l (> 190 mg/dl) mit Xanthomen oder mit einer Familienanamnese für vorzeitige KHK (bei Männern vor dem 55 bzw. bei Frauen vor dem 60. Lebensjahr) [285]. Durch konsequente Behandlung ab dem Kindesalter insbesondere mit Diät und Statinen (in Studien meist Pravastatin in Standard-Dosis) kann das Risiko für Heterozygote – auch ohne vollständige Cholesterin-Normalisierung – auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung abgesenkt werden [284, 286, 287].

Molekulargenetische Methoden tragen zu einer höheren Spezifität der Diagnostik, Begründung der Behandlungsintensität und Vereinfachung des Screenings von Verwandten Betroffener bei. (Wegen des z.B. bei Anwesenheit von tendinösen Xanthomen individuell stark erhöhten Atherosklerose-Risikos bei gleichzeitig schlechter Studienlage ist die weitere bzw. differenzierte Behandlung der familiären Hypercholesterinämie nicht Gegenstand dieser Leitlinie.)

Eine einheitliche Definition der familiären Hypercholesterinämie (FH) gibt es derzeit nicht. Klose et al. [285] schlagen folgende Kriterien für die klinische Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie vor:

- *erhöhtes LDL-Cholesterin (> 190 mg/dL, 4,9 mmol/L),*
- *positive Familienanamnese für Hypercholesterinämie oder*
- *entweder frühzeitige koronare Herzerkrankung oder Nachweis von Xanthomen.*

Die Simon-Broome Kriterien für eine FH sind differenzierter und seit Jahren etabliert [288, 289]:

Für eine definitive Diagnose sind erforderlich: a plus b

- a) Bei Erwachsenen mindestens 2 bestätigte Messungen von Gesamtcholesterin $> 7,5$ mmol/l (290 mg/dl) und LDL $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dl) – bei Kindern bis 16 Jahre Cholesterin $> 6,7$ mmol/l (260 mg/dl) und LDL $> 4,0$ mmol/l (155 mg/dl).*
- b) Tendinöse Xanthome beim Patienten oder molekulargenetische Diagnose einer FH bei Verwandten 1. oder 2. Grades (DNA-basierter Nachweis einer LDL-Rezeptor-Mutation, eines defekten Apo B-100 oder einer PSCK9-Mutation)*

Für den Verdacht sind erforderlich: a plus c oder a plus d

- c) Familienanamnese von Herzinfarkt bei mindestens einem Angehörigen zweiten Grades unter 50 Jahren oder einem Verwandten ersten Grades unter 60 Jahren*

- d)** Familienanamnese von deutlich erhöhtem Cholesterin d.h. Gesamtcholesterin > 7,5 mmol/l (290 mg/dl) bei erst- oder zweitgradigen Verwandten oder > 6,7 mmol/l (260 mg/dl) bei Kind oder Geschwistern unter 16 Jahren

Statine

Es besteht ein Konsens der Referenz-Leitlinien, dass für Statine mit Abstand die besten Wirksamkeitsbelege vorliegen [12, 13, 142, 159, 244].

Von den verschiedenen lipidsenkenden Medikamenten liegen bisher nur für Statine sichere Studien-Daten zur Verringerung kardiovaskulärer Mortalität bzw. der Gesamtsterblichkeit vor [18, 276, 290].

In aktuellen Meta-Analysen von Statin-Studien fanden sich in der in der Primärprävention ebenso wie bei Patienten nach manifesten Gefäßereignissen signifikante Effekte in nahezu allen Bereichen der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie eine Senkung der Gesamtsterblichkeit [270, 274, 291].

Eine aktuelle Cochrane-Analyse [270] mit 56.934 Patienten in 18 eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien mit primärpräventiv behandelten Patienten zeigt eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität (14 % RRR), der kardialen Mortalität (18 % RRR), der kardialen Ereignisse (27 % RRR), der cerebralen Ereignisse (22 % RRR) und der kardiovaskulären Ereignisse insgesamt (25 % RRR). (s. Tabelle 8)

Tabelle 8: Endpunkte der Statin-Therapie-Studien (Quelle: modifiziert nach [270])

Statine	Mortalität gesamt	Kardiale Mortalität	Kardiale Ereignisse	Cerebrale Ereignisse	Kardio- vaskuläre 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 % Risiko	72 (48-168)	56 (34-250)	36 (32-50)	46 (32-92)	40 (34-68)
NNT bei 20 % Risiko/10 J	36 (24-84)	28 (17-125)	19 (16-25)	23 (16-46)	20 (17-34)
NNT bei 50 % Risiko/10 J	15 (10-34)	12 (7-50)	8 (7-10)	10 (7-19)	8 (7-11)
Level of Evidence	T Ia	T Ia	T Ia	T Ia	T Ia

Die relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Statine ist bei Patienten ohne vorherige Ereignisse (Primärprävention) tendenziell sogar etwas ausgeprägter als bei Patienten nach Herzinfarkten oder Schlaganfällen (Sekundärprävention). Diese Wirkung geht parallel zur LDL-Senkung und hängt nicht von der Höhe des LDL- Ausgangswertes ab, denn auch bei niedrigen Ausgangswerten wird eine vergleichbare Risikoabsenkung erreicht [24, 292].

Andererseits ist das absolute Risiko nach vorangegangenem Ereignis (Sekundärprävention) meist deutlich höher – damit auch die absolute Risikoreduktion und deswegen in der Praxis relevanter als in der Primärprävention.

Die meisten Leitlinien [12, 13, 142, 159, 244] empfehlen – unabhängig von Cholesterinwerten – ein absolutes kardiovaskuläres Risiko von 20 %/10 Jahre als Indikationsschwelle für Statine. In Deutschland wird diese Vorgehensweise durch einen G-BA-Beschluss [36] unterstützt.

Frauen:

Die relative Risikoreduktion durch Statine ist für Männer und Frauen vergleichbar [293].

Alte Menschen:

6.2.2.5 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Alter ist nicht per se eine Kontraindikation gegen eine Statin-Therapie. Die Therapieindikation sollte unter Berücksichtigung der 10-Jahres-Lebenserwartung gestellt werden.*	B	T Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienkonsens: ESC 2012 [13], AHA/ACC 2013 [269], NICE 2008 [159], NICE 2014 [167], AKdÄ 2012 [266]; De Novo Recherche [292, 294–296]			

*Studiendaten liegen nur bis zum 82. LJ vor

Die Risikokalkulation mit dem Framingham-Algorithmus in arriba ist etwa bis zum 82. Lebensjahr valide, für oberhalb liegende Alterskohorten gibt es fast keine Daten aus Interventionsstudien, und auch die zunehmende Multimorbidität mit konkurrierenden potentiellen Todesursachen erschwert eine Kalkulation von Therapieeffekten erheblich.

Die Ergebnisse der CTT-Metaanalyse [24] an Patienten zwischen 40 und 75 Jahren zeigten keine Altersabhängigkeit der Statin-Effekte. Eine Interventionsstudie (PROSPER) [294] an Senioren zwischen 70 und 82 Jahren zeigte für kardiovaskuläre Ereignisse eine etwas geringere Risikosenkung (20% RRR) als die der Cochrane Metaanalyse [270].

Die im Alter häufig nachlassende Nierenfunktion ist bei der Statin-Medikation und Dosis zu beachten.

Im Alter sollte die Therapieindikation unter Berücksichtigung der 10-Jahres-Lebenserwartung und eine adaptierte Dosierung gestellt werden; Alter ist aber angesichts nachgewiesener Wirksamkeit von Statinen [292, 294–296] nicht per se eine Kontraindikation gegen eine Therapie [159, 266].

Patienten mit chronischen Nierenkrankheiten

In Cochrane-Metaanalysen von Statinstudien verringerten Statine Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit frühen Stadien einer chronischen Nierenerkrankung [297], hatten aber kaum Effekte bei Dialysepatienten [298] und unklare Wirkungen bei Nierentransplantierten [299]. Zur Anwendung kamen in den Studien Simvastatin 20mg (in Kombination mit Ezetimibe in SHARP [300] Atorvastatin [301], Fluvastatin [302] oder Rosuvastatin [303]).

Patienten mit Diabetes

In einer Metaanalyse von vier Studien mit 10.187 Menschen mit Diabetes führten Statine zu einer signifikanten Senkung des relativen Risikos (RR) für erste kardiovaskuläre Ereignisse (RR 0.75, 95 % CI 0.67-0.85), Schlaganfälle (RR 0.69, 95 % CI 0.51-0.92) und Herzinfarkte (RR 0.70, 95 % CI 0.54-0.90) und einer nicht-signifikanten Senkung der Gesamtsterblichkeit (RR 0.84, 95 % CI 0.65-1.09) [304].

Die Statinbehandlung bei Menschen mit Diabetes hat als Primärprävention entsprechend der Arzneimittelrichtlinien nach Risikokalkulation zu erfolgen; z.B. in arriba© wurde deswegen der Kalkulator um durchschnittliche HbA1c-Werte erweitert.

Dosierung von Statinen

6.2.2.6 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
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.	B	T Ia	4 Ja 3 Nein 1 Enthaltungen
Leitlinien zur Fixdosis: NICE 2014 [167], SIGN 2007 [14], Hessen 2011 [12], AHA/ACC 2013 [269], AKdÄ 2012 [266], (AMR) [36]; Leitlinien zur Titrierung: CCS 2012 [275], NICE 2008 [159], SIGN 2007 [14], DGK 2007 [142], WHO 2007 [15]; De novo Recherche [270, 305]			

Bei Dosierung und Management lipidsenkender Therapien sind zwei verschiedene Strategien etabliert:

- LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte (treat-to-target oder Titrierungsstrategie) [12, 142, 159, 244, 306]
- Strategie der festen Dosis (fire-and-forget) [12, 36, 159, 244].

Bei dieser Empfehlung besteht kein Konsens.

DEGAM, DGIM, DGN und DHL unterstützen die Empfehlung. Die Autoren der DEGAM führen dazu aus:

Studien bei Menschen ohne manifeste Gefäßerkrankungen („Primärprävention“) wurden bisher nie mit treat-to-target-Strategie, sondern mit fixen Dosierungen eines Statins durchgeführt [270]. Die einfachere Umsetzbarkeit von Standard-Dosierungen in Studien entspricht den geringeren Kosten und dem geringeren Aufwand in der Praxis. Hierbei entfällt auch die Notwendigkeit wiederholter Cholesterinbestimmungen [307].

Eine Titration auf einen LDL-Zielwert ist damit weder evidenzbasiert noch pragmatisch.

Derzeit wird weiterhin kontrovers diskutiert, ob – und ggf. in welchem Ausmaß – die Cholesterinsenkung die kardiovaskulären Effekte von Statinen ausmacht. Statine haben neben der Senkung des LDL-Cholesterins weitere gefäßaktive Wirkungen, die summarisch als sog. „pleiotrope Effekte“ erklären helfen sollen, warum z.B. die gefäßschützende Wirkung relativ rasch einsetzt und weitgehend dosisunabhängig zu sein scheint [308–311].

So konnte in der MRC/BHF Heart Protection Study [292] eine Risikosenkung durch Statine auch bei fehlender Senkung der Cholesterinwerte gezeigt werden.

Die Effekte der in der Cochrane-Metaanalyse [270] eingeschlossenen Studien wurden mit Statinen in Standarddosierungen erreicht. Damit kann bereits ein Großteil der maximalen Wirkung erzielt werden [290].

Für folgende Dosierungen liegen Daten zur kardiovaskulären Primärprävention vor (Studien [270] mit >90% Patienten in der Primärprävention):

- Pravastatin 10-40 mg: MEGA 2006 [312] (10-20 mg), KAPS 1995 [313] (40 mg), CAIUS 1996 [314] (40 mg), PHYLLIS 2004 [315] (40 mg), WOSCOPS 1997 [316] (40 mg), CELL 1996 [317] (10-40 mg), PREVEND IT 2004 [318] (40 mg); WOSCOP 1995 [319], PROSPER 2002 [294], ALLHAT-LLT 2002 [320]
- Lovastatin 20-40 mg: ACAPS 1994 [321] (20 mg), AFCAPS/TexCAPS 1998 [322] (20-40),
- Simvastatin 20-40 mg: MRC/BHF Heart Protection 2003 [292] (40 mg), CERDIA 2004 [323] (20 mg)
- Fluvastatin 40-80 mg: ALERT 2003 [302], HYRIM 2007 [324] (40 mg), Derosa 2003 (80 mg)
- Atorvastatin 10 mg: ASCOT-LLA 2003 [325], ASPEN 2006 [326] (10mg), BONE 2007 [327] (10-80 mg), CARDS 2004 [328] (10 mg)
- Rosuvastatin 20-40 mg JUPITER 2008 [329] (20 mg) METEOR 2007 [330] (40 mg)

Eine aktuelle Netzwerk-Metaanalyse von Placebo-kontrollierten und Vergleichs-Studien zeigte eine analoge Wirksamkeit von Statin-Dosierungen in der Primärprävention [305]. Dabei wurden bei Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, und Simvastatin bis 20 mg/d als niedrige, 21-40 mg als mittlere und > 40 mg/Tag als hohe Dosis klassifiziert (bei Rosuvastatin < 10/10-20/>20mg/Tag). Nach dieser Definition wurden die placebo-kontrollierten Studien fast ausschließlich in fester und mittlerer Statindosis durchgeführt.

DGEPI, DGK, GMDS lehnen die Empfehlung ab und führen dazu aus:

Die ESC/EAS und die DGK vertreten auch in den aktuellen Präventionsleitlinien von 2016 eindeutig das Konzept einer zielwertorientierten Therapie. [59] Hierzu muss für die Kalkulation der Statindo-

sis der Ausgangswert berücksichtigt werden. Als Standardmedikamente werden Simvastatin in einer Dosierung von 40 mg und Atorvastatin in einer Dosis von 20 mg empfohlen. Die Zielwerte bestimmen sich in Abhängigkeit vom Risiko des Patienten determiniert auf der Basis des SCORE. D.h. Patienten mit einem SCORE > 10 % sollten ein LDL von < 70 mg/dL erreichen, Patienten mit einem SCORE zwischen 5 % und 10 % ein LDL < 100 mg/dL und bei Patienten mit einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis zwischen 1 % und 5 % sollte ein LDL von < 115 mg/dL angestrebt werden. Gegen die Therapie mit einer fixen Dosis ohne Kontrolle des LDL-C (fire and forget) spricht ganz eindeutig die hohe Variabilität der Response auf ein Statin, wie unlängst in einer Arbeit von Ridker et al. gezeigt werden konnte [331].

Statin-Hochdosis

6.2.2.7 Expertenkonsens	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Eine Statin-Hochdosis-Therapie sollte bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiäre Hypercholesterinämie nicht durchgeführt werden.	B	GCP	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: NICE 2008 [159], NICE 2014 [167], Hessen 2011 [12], AKdÄ 2012 [266] De-Novo-Recherche: [305, 332]			

Eine Statin-Hochdosis ist definiert als eine Statin-Wirksamkeit > 40 mg Simvastatin (SIGN) [244] bzw. als Atorvastatin 40-80 mg/Tag oder Rosuvastatin 20-40 mg/Tag (AHA/ACC 2013). Die Ergebnisse der aktuellen CTT-Metaanalysen [24, 276] zeigen, dass klinische Effekte der Statine bei höherer Dosis etwas stärker sind. So konnte auch unterhalb der 20 %- bzw. sogar der 10 % Risiko-Schwelle eine vergleichbare relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse um 15 % gegenüber der Standarddosis gezeigt werden – allerdings entspricht das einer eher unrealistisch hohen NNT von über 333 (bei 20 % Risiko) bzw. 666/Jahr (bei 10 % Risiko). Eine Dosisvergleichs-Studie zeigte bei 80 mg gegenüber 40 mg Simvastatin pro Tag trotz sinkender Cholesterinwerte keine günstigeren Ergebnisse, allerdings erhöhte Nebenwirkungsraten (SEARCH) [333]. In entsprechenden Metaanalysen von Statin-Studien mit Hochdosis gegenüber einer Standarddosis konnte eine Senkung der nichttödlichen Herzinfarkte, nicht aber der kardialen Sterblichkeit oder der Gesamt-Sterblichkeit gezeigt werden [334-340]. Die in dieser Meta-Analyse [340] eingeschlossen Studien wurden alle bei Patienten mit Herzinfarkt durchgeführt. Entsprechende Studien in der Primärversorgung liegen nicht vor.

Nebenwirkungen von Statinen

6.2.2.8 Expertenkonsens	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Muskelschmerzen unter Statin-Gabe sollte eine Dosisreduktion, ein Wechsel auf anderes Statin erfolgen bzw. sollten Statine ganz abgesetzt werden.	B	GCP	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: Hessen 2011 [12], SIGN 2007 [14], NICE 2008 [159], NICE 2014 [167], CCS 2013 [275], AHA/ACC 2013 [269]			

Mehrere große Kohortenstudien an neu mit Statinen eingestellten Patienten ergaben ein dosisabhängig erhöhtes und innerhalb von 1-3 Jahren reversibles Risiko für Nierenschädigung bis hin zum akuten Nierenversagen, Leberschädigung, Muskelschädigung und Diabetes bei einer durchschnittlichen NNH von 91 bis 434 je 5 Jahre [341-343].

Das Myopathierisiko ist aufgrund der hochgradigen Patientenselektion in den Therapie-Studien mit unter 1 % sehr niedrig. Das Risiko steigt jedoch mit höheren Dosierungen exponentiell an. In der Praxis werden gerade bei höheren Dosierungen Häufigkeiten von etwa 5 % bis 30 % beobachtet [344, 345].

Die Beschwerden treten typischerweise vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn auf – gelegentlich aber auch erst nach mehrjähriger Behandlung. Sie treten häufig nach einer Dosiserhöhung oder nach dem Verschreiben eines interagierenden Medikaments (siehe unten) auf. Meist sind große Muskelgruppen wie Oberschenkel-, Schultergürtel- und Oberarmmuskulatur betroffen [345].

Die Bandbreite reicht von Muskelschmerzen ohne CK-Erhöhung (ca. 5 %), asymptomatischer CK-Erhöhung über Muskelschmerzen mit bis 10-facher CK-Erhöhung (ca. 0,5 %) bis zu einer Rhabdomyolyse mit mehr als 10-facher CK-Erhöhung (0,01 % pro Jahr) [346].

Bei Muskelschmerzen oder peripherer Neuropathie unter Statin-Gabe wird in Leitlinien [12, 159, 244] eine Dosisreduktion, ein Wechsel auf anderes Statin bzw. ggf. ein Verzicht auf Statine empfohlen. Bei rezidivierenden leichteren Beschwerden sollte die höchste tolerierte Dosis gefunden und gewählt werden. Dabei kann man sich auf die Ergebnisse von systematischen Reviews [347] und einer aktuellen selektiven Literaturrecherche (Laufs 2015) stützen [345].

Insgesamt zeigt sich in Studien aber, dass ein sehr großer Anteil der Muskelbeschwerden nicht spezifisch Statin-assoziiert ist. Das entspricht den Ergebnissen der Heart Protection Study (HPS), in der 32,9 % der Teilnehmer unter 40 mg Simvastatin und 33,2 % unter Placebo mindestens einmal über Myalgien oder Muskelschwäche klagten.[348] Nur bei 0,5 % der Teilnehmer der HPS war letztlich nach Reexposition, Dosisreduktion bzw. Statinwechsel keine Statinmedikation möglich [349].

Wegen der Möglichkeit einer Statin-Myopathie auch ohne Erhöhung von Kreatinkinase(CK)-Werten [350] sollten Patienten bei Einleitung einer Statintherapie bezüglich neu auf-

tretender Muskelschmerzen befragt werden. Die CK sollte vor der Statintherapie geprüft werden, um asymptomatische Myopathien zu erkennen. Danach lediglich beim Auftreten von Symptomen oder bei zusätzlichen Risiken (Interaktionen, Kombinationstherapie).

Bei Erhöhungen um das Fünffache ist ein Absetzen zu erwägen und eine sorgfältige Kontrolle indiziert. Bei CK-Erhöhungen um das Zehnfache des Ausgangswertes soll die Statin-Medikation umgehend abgebrochen werden.

Eine Verminderung der Statin-Myopathie durch Coenzym Q wird diskutiert, die Studienergebnisse dazu sind widersprüchlich, eine prophylaktische Einnahme kann derzeit nicht empfohlen werden [351, 352].

In den Fachinformationen von Statinen wird vor Beginn einer Therapie auch eine Erhebung folgender prädisponierender Faktoren für eine Rhabdomyolyse vor der Indikationsstellung empfohlen: reduzierte Nierenfunktion, Hypothyreose, erbliche Myopathien, muskuläres Ereignis nach Gabe von Statinen oder Fibraten, Lebererkrankungen, Alkoholabusus, ältere Patienten (> 70 Jahre) [353–357].

In einer Netzwerk-Metaanalyse von 246.955 Patienten in 135 Studien ergaben sich steigende Nebenwirkungsrisiken bei zunehmender Dosis bzw. Wirksamkeit von Statinen; Simvastatin und Pravastatin (20-40 mg/d) zeigten insgesamt die beste Verträglichkeit [305, 358].

Bei Niereninsuffizienz sind Fluvastatin bzw. Pravastatin zu bevorzugen bzw. sind die Dosen von Lovastatin und Simvastatin zu reduzieren; bei Leberinsuffizienz ist Pravastatin zu vermeiden.

Wichtig sind die Vermeidung interagierender Medikamente und die Beachtung der jeweiligen Abbauege: CYP2C9 bei Fluvastatin; CYP3A4 bei Simva-, Atorva-, Lovastatin.

Folgende Medikamente hält die FDA in Kombination mit Simvastatin (jeglicher Tagesdosis) aufgrund des Interaktionspotentials für kontraindiziert [359] (Empfehlungen deutscher Fachinformationen (Stand Oktober 2014) sind inhaltlich für Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin weitgehend identisch und zu beachten):

- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol
- Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin
- HIV-Proteaseinhibitoren
- Gemfibrozil
- Ciclosporin
- Danazol

Bei folgenden Medikamenten sollte laut FDA die Simvastatin-Tagesdosis 10 mg/Tag nicht überschreiten:

- Amiodaron
- Verapamil
- Diltiazem

Bei folgenden Medikamenten sollte laut FDA die Simvastatin-Dosis 20 mg nicht überschreiten:

- Amlodipin
- Ranolazin

Ferner sollten keine größeren Mengen Grapefruitsaft konsumiert werden. In Schwangerschaft und Stillzeit sind alle Statine kontraindiziert.

Zusammenfassend kann eine Behandlung mit Statinen sinnvoll sein, wenn folgende Bedingungen alle erfüllt sind:

- Keine Hinweise einer sekundären Hyperlipidämie bzw. ineffiziente/fehlende kausale Therapiemöglichkeit
- Das absolute kardiovaskuläre Risiko liegt über 20 % in 10 Jahren
- Aufklärung über die Wirkung und Zustimmung des Patienten zu einer Langzeittherapie
- Überprüfung der Verträglichkeit und der Komedikation ist gewährleistet
- Die geschätzte Lebenserwartung übersteigt 10 Jahre deutlich.

Fibrate

6.2.2.9 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Fibrate sollten nur bei Statin-Unverträglichkeit erwogen werden.	B	T Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: CCS 2013 [275], AHA/ACC 2013 [269], NICE 2014 [167], AKdÄ 2012 [266]; De Novo Recherche, Metaanalysen: [360-362]			

Fibrate senken das LDL deutlich schwächer und die Triglyceride deutlich stärker als Statine. Das HDL-Cholesterin kann ansteigen. Allerdings ist der therapeutische Effekt dieser HDL-Erhöpfung ebenso fraglich wie protektive kardiovaskuläre Effekte einer Triglycerid-Senkung. Eine Kombinationsbehandlung von Fibrat und Statin ist einer höheren Statin-Dosierung alleine unterlegen [363] und zeigte z.B. in der ACCORD-Studie [364] an Menschen mit Diabetes keine über die Statinbehandlung hinaus gehenden erwünschten Effekte.

Studien zu Fibraten zeigten eine leichte Verminderung der nichttödlichen Herzinfarkte, im Gegensatz zu den Statinen aber keine Verminderung der kardiovaskulären oder Gesamtmortalität. Viele Leitlinien [12, 15, 159, 244] empfehlen wegen der schwachen Effekte die Verwendung von Fibraten nur als Reserve bei Unverträglichkeit von Statinen und hohem kardiovaskulärem Risiko.

6.2.2.10 Empfehlung Bei indizierter Lipidsenkung sollten Fibrate nur bei Triglyceridwerten > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) und HDL-C < 1 mmol/l (< 40 mg/dl) erwogen werden.	Empfehlungsgrad B	Level of evidence T IIa	Ergebnis Konsensverfahren 8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
De Novo Recherche: [361, 362, 365]			

Zwei weitere aktuelle Metaanalysen [361, 362] aus Subgruppenanalysen von großen Interventionsstudien legen nahe, dass die Fibrat-Effekte fast ausschließlich bei Personen mit niedrigem HDL (<40mg/dl) und erhöhten Triglyceriden (>200mg/dl) auftreten und dann wahrscheinlich eine etwa 30%ige relative Senkung von nichtletalen kardiovaskulären Ereignissen ermöglichen.

Eine aktuelle umfassende Metaanalyse [360] zeigte mindestens gleich gute Effekte von Fibraten in Studien in der Primärprävention [365-369] wie in der Sekundärprävention [370-380] als auch in gemischten Studien [364, 381, 382].

Dabei war eine relative Senkung von nichttödlichen Herzinfarkten um 13 % (absolut 1,2 bis 3,3 % pro Jahr) und eine relative Verminderung der Retinopathien um 37% nachweisbar. (T1a)

Tabelle 9: Endpunkte der Fibrat-Therapie-Studien (Quelle: modifiziert nach Jun 2010 Metaanalyse 18 Studien/45 058 Teilnehmer [360])

Fibrate	Mortalität gesamt	Kardiale Mortalität	Kardiale Ereignisse	Cerebrale Ereignisse	Kardio- vaskuläre 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 % Risiko/10J			39 (27-72)		50 (28-?)
NNT bei 50 % Risiko/10J			16 (11-29)		20 (12-?)
Level of Evidence	T Ia	T Ia	T Ia	T Ia	T Ia

Nebenwirkungen

Im Tierversuch wahrscheinliche Kanzerogenität und Gefahr der Hepatotoxizität sowie immunogene Störwirkungen. Mit Myositis und Rhabdomyolyse ist zu rechnen, insbesondere bei

Einschränkung der Nierenfunktion und in Kombination mit Cholesterinsynthesehemmern. [383]

Zusammenfassend kann eine Behandlung mit Fibraten unter folgenden Bedingungen sinnvoll sein:

- Ausschluss einer sekundären Hyperlipidämie beziehungsweise ineffiziente/fehlende kausale Therapiemöglichkeit und
- das absolute kardiovaskuläre Risiko liegt über 20 % in 10 Jahren und
- Statine werden nicht vertragen und
- es liegt eine Dyslipidämie vor (HDL < 40 mg/dl und erhöhte Triglyceride >200mg/dl) und
- Aufklärung über die Wirkung (fast nur Senkung nichttödlicher Herzinfarkte, keine Lebensverlängerung) und Zustimmung des Patienten zu einer Langzeittherapie und
- Überprüfung der Verträglichkeit und der Komedikation ist gewährleistet

Zulassung und Verordnungsfähigkeit

Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat sind zugelassen für die Behandlung von schweren Hypertriglyzeridämien und gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Nur Fenofibrat ist zusätzlich für eine Kombinationsbehandlung mit einem Statin zugelassen [266].

Als Erstlinienbehandlung ist nur Gemfibrozil in der Primärprävention der kardiovaskulären Morbidität bei Männern zugelassen [267].

Weitere lipidsenkende Medikamente

6.2.2.11 Empfehlung Andere Wirkstoffe als Statine – oder bei Unverträglichkeit Fibrate – sollten bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder familiärer Hypercholesterinämie wegen fehlendem Nutzenbeweis nicht verwendet werden.		Empfehlungsgrad B	Ergebnis Konsensverfahren 7 Ja 1 Nein 0 Enthaltungen
Wirkstoff	Levels of evidence	De Novo Recherche	
Anionenaustauscher	T Ib	[117, 167, 384–387]	
Ezetimib	T Ib	[388]	
Omega-3-Fettsäuren	T Ib	[167, 389]	

Für andere lipidsenkende Medikamente als Statine und Fibrate liegen in der Primärprävention keine relevanten Nutzenbelege vor.

Kombinationstherapien

6.2.2.12 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Eine Kombination verschiedener Lipidsenker wird nicht empfohlen.	B*	T Ib	5 Ja 2 Nein 1 Enthaltungen
Leitlinien: NICE 2014 [167]; De Novo Recherche [363]			

Für diese Empfehlung besteht kein Konsens.

DEGAM, DGEPI, DGIM, DGN und GMDS unterstützen die Empfehlung. Die Autoren der Leitlinie führen dazu aus:

Die Begründung einer Kombinationstherapie liegt in der Hoffnung, bei sehr ausgeprägter Dyslipidämie mit ggf. therapierefraktärer LDL-Erhöhung bzw. bei sehr ungünstigem HDL/LDL-Verhältnis eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos zu erreichen [390, 391].

Verschiedene Leitlinien empfehlen Kombinationstherapien – allerdings fußen die Empfehlungen lediglich auf Expertenmeinungen [13, 142, 244].

Anderer Leitlinien sind zurückhaltender und empfehlen Kombinationsbehandlungen nur bei „unzureichender Wirkung oder eingeschränkter Verträglichkeit von Statinen“ [266].

Diese Empfehlungen basieren auf der Tatsache, dass unter einer fixen Statin-Dosis in einzelnen (aber nicht in allen) Studien ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen erreichten LDL-Cholesterinwerten und kardiovaskulärer Morbidität beobachtet wird. Wodurch das unterschiedliche Ansprechen auf die gleiche Dosis bewirkt wird, ist dabei aber unzureichend untersucht. Hier kommen Faktoren wie Lebensstil, Compliance, Begleiterkrankungen und -Medikation sowie genetische Einflüsse in Betracht. Es gibt keine gute Evidenz, ob und ggf. in wie weit die Personen mit höheren erreichten Werten in der Primärprävention von einer Dosisescalation oder add-on-Therapie profitieren oder solche mit sehr niedrigen Werten bei guter Verträglichkeit durch eine Dosisreduktion geschädigt werden.

Nach mehreren aktuellen großen Studien mit Kombinationen von Lipidsenkern ohne nachweisbare Effekte [364, 392-394] ist deren Nutzen fraglich. Ein systematisches Review fand keine Belege dafür, dass die Kombination eines Statins mit einem anderen Lipidsenker (Fibrat, Ezetimib, Niacin, Omega-3-Fettsäuren oder Ionenaustauscher) zur Senkung von Herzinfarkten oder Schlaganfällen wirksamer waren als eine hochdosierte Statingabe alleine [363].

Andererseits sind zumindest für die Kombination Statin plus Fibrat gehäuft Interaktionen und unerwünschte Therapiewirkungen berichtet worden [159, 395].

Die Kombination von Ezetimib mit Statinen wurde nach der Publikation der IMPROVE-IT-Studie vom BfArM in Deutschland für Patienten mit unzureichender Statinwirkung zugelassen, von der FDA dagegen wegen zu unsicherer Datenlage bzw. zu geringer Effekte nicht [396].

Da Sekundärprävention und familiäre Hyperlipidämie in dieser Leitlinie nicht adressiert werden, stellt sich die Frage zu Notwendigkeit bzw. Art einer Kombinationstherapie ohnehin nur sehr selten.

DHL und DGK lehnen die Empfehlung ab und führen dazu aus:

Die Präventionsleitlinien der ESC 2016 favorisieren primär eine Therapie mit Statinen falls verfügbar, alternativ Ezetimib, Gallensäurebinder oder Fibrate [59]. Unter 3a.7.13 wird eine Kombinationstherapie für notwendig erachtet, falls die Zielwerte nicht erreicht werden. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass die einzige Trial Evidence für die Kombination eines Statins mit Ezetimib besteht (IMPROVE-IT) +-[397].

Schnittstellen / Überweisung

6.2.2.13 Expertenkonsens	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
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.	B*	T Ib	5 Ja 2 Nein 1 Enthaltung
Leitlinienkonsens: NICE 2014 [167] NICE 2008, ATP III, SIGN De Novo Recherche: Metaanalyse: [363]			

Bei familiärer Hypercholesterinämie (siehe oben) bzw. bei frühzeitig aufgetretenen kardiovaskulärer Erkrankung wird eine weitere Diagnostik für Prognose und Therapie meist als sinnvoll angesehen und wird in den meisten untersuchten Leitlinien entsprechend empfohlen

6.2.3 Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation

6.2.3.1 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Hochrisiko-Patienten (kardiovaskuläres Gesamtrisiko > 20 %/10 Jahren) sollten ASS 75-100 mg angeboten bekommen. Bei einem Risiko < 10 % sollte ASS nicht eingesetzt werden.	B	Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienkonsens: DGK [142], SIGN [14], WHO [15]			

ASS reduziert das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 15 Relativ-Prozente (RR) [14] [244, 398, 399]. Die NNT erreicht ab einem 10-Jahres-Risiko von 15 % akzeptable Werte [306, 399].

In den einzelnen Altersgruppen liegt diese Grenze, ab der davon auszugehen ist, dass ASS mehr nützt als schadet, bei Männern im Alter von 45-59 Jahren bei einem geschätzten kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko von 4 % und im Alter von 60-69 Jahren bei 9%. Im Alter über 69 Jahren sinkt diese Grenze dann wieder auf 1-2 %. Für Frauen gelten jeweils um 1 % niedrigere

Grenzwerte [177, 400–404].

ASS schützt in der Primärprävention bei Männern eher vor Herzinfarkt, bei Frauen eher vor Schlaganfall [400]. Das gastrointestinale Risiko von ASS liegt bei 1-2 Promille im Jahr bei über 60-Jährigen [244, 400, 405, 406]. Ab einem jährlichen KHK-Risiko von 0,6 % - entsprechend einem 10-Jahresrisiko von 6 % - überwiegen die positiven Effekte von ASS [407].

Die relative Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Menschen mit und ohne Diabetes durch Thrombozytenaggregationshemmung ist identisch – nur das absolute Risiko wird durch den Diabetes erhöht [408]. Die optimale ASS-Dosis ist nicht bekannt [400]. 75 mg scheinen effektiv zu sein. Der potenzielle Schaden nimmt mit der Dosis zu [400].

6.2.3.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
ASS sollte nicht eingesetzt werden, wenn der Blutdruck unkontrolliert erhöht ist (systolisch > 180 mmHg)	B	Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadaptation: SIGN [14] auf der Basis von [398] und ESC 2007 [409]			

Auf 1000 mit ASS primärpräventiv behandelte Patienten kommen 0,05-0,2 Hirnblutungen pro Jahr. Das entspricht einem relativen Risiko-Anstieg um 40% [244, 398]. Dieses Risiko steigt mit dem Ausmaß hypertensiver Blutdruck-Erhöhungen.

Die relative Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Menschen mit und ohne Diabetes durch Thrombozytenaggregationshemmung ist identisch – nur das absolute Risiko wird durch den Diabetes erhöht [142, 408].

6.2.3.3 Expertenkonsens	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Clopidogrel sollte nur bei ASS-Unverträglichkeit eingesetzt werden.	C	GCP	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Clopidogrel ist außer bei manifester arterieller Verschlusskrankheit der ASS gleichwertig und sollte als kostspieligere Substanz in der Primärprävention nur bei ASS-Unverträglichkeit eingesetzt werden [410]. Die Beschlusslage des Gemeinsamen Bundesausschusses [411] lässt auch keine andere Vorgehensweise zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung zu.

6.2.3.4 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Eine duale Plättchenhemmung soll in der Primärprävention nicht eingesetzt werden.	A	Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinienadapatation: WHO [15], DGK[142]; Referierte Studie: [408]			

Die doppelte Plättchenhemmung führt in der Primärprävention zu mehr Blutungs-Komplikationen, als sie kardiovaskuläre Ereignisse verhindert [142][408].

6.2.3.5 Expertenkonsens	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei Vorhofflimmern soll mit den Patienten das Schlaganfall-Risiko und das einer die Blutgerinnung hemmenden Therapie anhand eines validierten Risiko-Scores besprochen und auf dieser Grundlage gemeinsam über eine Behandlung entschieden werden.	A	GCP	7 Ja 0 Nein 1 Enthaltung

Es gibt bislang keine Evidenz für den Nutzen einer Anwendung von Risiko-Scores bei der Schlaganfall-Prävention durch Antikoagulation bei Vorhofflimmern. Ein Nutzen der Kalkulation von natürlichem Embolie-Risiko und möglicherweise durch die Therapie verursachtem Blutungsrisiko ist aber zu vermuten und entspricht guter klinischer Praxis.

Die DSG kommentiert ihre Enthaltung: *Der Nutzen einer Anwendung des CHA2DS2-Vasc Scores für das Embolie- und Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern ist gut belegt [412]. Dieser Score sollte wie auch in der Leitlinie zur Primärprävention des Schlaganfalls der American Heart Association empfohlen [413] zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Vorhofflimmern herangezogen werden. Bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern soll bei Score-Werten > 2 und einem niedrigen Risiko für Blutungskomplikationen eine orale Antikoagulation empfohlen werden, bei einem Score-Wert von 0 soll hingegen keine antithrombotische Therapie erfolgen. Der CHA2DS2-Vasc Scores eignet sich nicht gut zur Erfassung des Blutungsrisikos, hier kann der HAS-BLED Score Anwendung finden [414].*

6.2.3.6 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Bei einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wegen Vorhofflimmerns sollte in der Regel eine Ziel-INR von 2-3 angestrebt werden.	B	IIa	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen
Leitlinien-Adaptation: ESC/ EASD [50], ACC/AHA/ESC [415]; ACCP [416]			

Bei einer Ziel-INR von 2-3 stehen Nutzen (Verhinderung embolischer Schlaganfälle) und möglicher Schaden einer Antikoagulation (Blutungskomplikationen) im günstigsten Verhältnis zueinander [415].

Es wird im Übrigen auf die S3-Leitlinie „Schlaganfall“ der DEGAM [178] und den Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [417] verwiesen.

6.2.4 Diabetestherapie

Vorbemerkung: in diesem Kapitel geht es nur um Diabetes in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen, nicht um weitere Diabetes-Folgen. Zu anderen Aspekten der Diabe-

tes-Therapie sei auf die NVL Typ-2-Diabetes verwiesen[51].

6.2.4.1 Expertenkonsens	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Menschen mit Diabetes sollten den Rat bekommen, sich zu bewegen, um ihr kardiovaskuläres Risiko zu senken.	B	GCP	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Bislang konnte belegt werden, dass regelmäßige Bewegung die Blutglukose senkt und dass Menschen, die sich regelmäßig bewegen, seltener kardiovaskuläre Krankheiten erleiden. Die Senkung des Risikos durch Bewegung ist zu vermuten, konnte aber nicht in höherwertigen Studien, die diese Fragestellung untersuchten, belegt werden. Eine Medikalisierung kann allerdings durch ausreichende Bewegung vermieden bzw. verzögert werden [418-423].

6.2.4.2 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Eine medikamentöse Senkung des HbA1c unter 6,5 erbringt keinen Nettonutzen und soll daher nicht zur kardiovaskulären Prävention eingesetzt werden	A	Ia	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Evidenzrecherche durch das IQWiG [241], NVL Therapie Diabetes mellitus Typ 2 [51]

Generell senkt eine normnahe medikamentöse Blutglukoseeinstellung bei Menschen mit Diabetes das kardiovaskuläre Risiko nicht stärker, als sie schadet [51, 241].

6.2.4.3 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte Metformin eingesetzt werden, wenn mit Veränderungen des Lebensstils keine befriedigende HbA1c-Senkung erzielt wird.	B	Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Leitlinienadaptation: ESC/EASD [50], UKPDS 34 [424], WHO [15]

Bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes senkt Metformin das Risiko relativ um 40%.

6.2.4.4 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei übergewichtigen Menschen mit Typ-1-Diabetes soll eine HbA1c-Senkung auf 7,0 % angestrebt werden.	A	Ib	8 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Leitlinienadaptation: ESC/EASD [50]

Eine Senkung des HbA1c auf 7,0 % senkt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes das kardiovaskuläre Risiko [50, 84].

Ein entsprechender Nutzen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes konnte nicht sicher nachgewiesen werden, ebensowenig für die übrigen Antidiabetika (s.Evidenzreport www.degam.de). Wegen ihrer Stoffwechselerkrankung haben Menschen mit Diabetes ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Insofern wird bei ihnen eher als bei Menschen ohne Diabetes die Schwelle überschritten sein, ab der der Nutzen einer Behandlung mit Antihypertensiva, ASS und/oder Statinen das potenzielle Risiko unerwünschter Wirkungen übersteigt – bzw. ab der die Verordnung eines Statins zugelassen und sinnvoll ist [36].

Hinsichtlich des Einsatzes von Statinen als einziges Lipid-senkendes Medikament mit gesicherter Endpunkt-Evidenz [50, 370, 382, 425] sowie von ASS gibt es keine Unterschiede bei Menschen mit und ohne Diabetes. Für Menschen mit Diabetes gelten keine besonderen Blutdruck-Zielwerte bei der antihypertensiven Behandlung [426].

7 Literatur

1. Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW. GEK-Report ambulant-ärztliche Versorgung 2008: Auswertungen der GEK-Gesundheitsberichterstattung: Schwerpunkt: Erkrankungen und zukünftige Ausgaben. 1. Auflage. Sankt Augustin: Asgard Verlag; 2009. (GEK-Edition; vol 67).
2. Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheit in Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013 Aug 19.
3. Kurth B. Erste Ergebnisse aus der - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland?: (DEGS). Bundesgesundheitsbl. 2012; 55:980–90.
4. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:650–5.
5. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:668–77.
6. Lampert T, Lippe E, Müters S. Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:802–8.
7. Mensink, G. B. M., Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:786–94.
8. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008–2011. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:795–801.
9. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:661–7.
10. Murray CJ, Richards MA, Newton JN, Fenton KA, Anderson HR, Atkinson C et al. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2013; 381:997–1020.
11. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. Bmj 2012; 345:e7191.
12. Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie: Kardiovaskuläre Prävention; 2011. Verfügbar unter: http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/kardiopraev_II.pdf [zuletzt geprüft am:27.05.2013].
13. 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; 33:1635–701.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: A national clinical guideline; 2007. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf> [zuletzt geprüft

am:05.06.2013].

15.

World Health Organization (WHO). Prevention of Cardiovascular Disease guidelines for assessment and management of cardiovascular risk: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. With CD-ROM. Geneva: World Health Organization; 2007. Verfügbar unter: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf [zuletzt geprüft am:19.08.2013].

16.

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; 56:103.

17.

Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003; 289:2534–44.

18.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267–78.

19.

Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002; 324:71–86.

20.

Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes, J., 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Annals of internal medicine* 1961; 55:33–50.

21.

Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:925–32.

22.

Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84:238–44.

23.

D'Agostino, R. B., Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743–53.

24.

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; 380:581–90.

25.

Eddy DM, Adler J, Patterson B, Lucas D, Smith KA, Morris M. Individualized guidelines: the potential for increasing quality and reducing costs. *Annals of internal medicine* 2011; 154:627–34.

26.

Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen. *GMS Health Technology Assessment* 2009 [zuletzt geprüft am:03.07.2013]; 5:Doc11.

27.

Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92:1752–9.

28.

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310–5.

29.

arriba. Verfügbar unter: arriba-hausarzt.de.

30.

Donner-Banzhoff N, Keller H, Sadowski E-M, Krones T, Baum E, Sönnichsen AC, Popert U. Individualisierte Risiko-prognose für die Herz-Kreislauf Prävention: ein Werkstattbericht. In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N, Hrsg. Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl; 2007. S. 295–304 .

31.

WHO/ISH Risk prediction charts for 14 WHO epidemiological sub-regions; 2007. Verfügbar unter: http://ish-world.com/downloads/activities/colour_charts_24_Aug_07.pdf [zuletzt geprüft am:04.03.2013].

32. Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense H-W. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl International* 2005; 102:1808.

33.

Diener A, Celemin-Heinrich S, Wegscheider K, Kolpatzik K, Tomaschko K, Altiner A, Donner-Banzhoff N, Haasens-ritter J. In-vivo-validation of a cardiovascular risk prediction tool: the arriba-pro study. *BMC Fam Pract* 2013; 14:13.

34.

Sadowski E, Krones T, Keller H, Sönnichsen A, Baum E, Donner-Banzhoff N. ARRIBA-Herz: Gemeinsame Entscheidungsfindung und evidenzbasierte Herz-Kreislaufprävention in der Praxis. *Z Allg Med* 2006; 82:7.

35.

Krones T, Keller H, Sönnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, Rochon J, Donner-Banzhoff N. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Annals of family medicine* 2008; 6:218–27.

36.

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; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-419/AM-RL-III_Verordnungs-einschraenkungen_2016-08-13.pdf [zuletzt geprüft am:02.09.2016].

37.

Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A, Panico S. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2005 [zu-letzt geprüft am:29.08.2013]; 15:79–85.

38.

United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2008; 148:846–54.

39.

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; 25:567–79.

40.

Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Glumer C, Sandbaek A. Screening for Type 2 diabetes-should it be now? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2003; 20:175–81.

41.

Icks A, Rathmann W, Haastert B, John J, Lowel H, Holle R, Giani G. Cost-effectiveness of type 2 diabetes screening: results from recently published studies. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1:71.

42.

Waugh NR, Shyangdan D, Taylor-Phillips S, Suri G, Hall B. Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee. *Health technology assessment* 2013; 17:1–90.

43.

Klein Woolthuis, E. P., de Grauw, W. J., van Keeken, S. M., Akkermans RP, van de Lisdonk, E. H., Metsemakers JF, van Weel C. Vascular outcomes in patients with screen-detected or clinically diagnosed type 2 diabetes: Diabscreen study follow-up. *Annals of family medicine* 2013; 11:20–7.

44.

Deutsche Diabetes Stiftung. GesundheitsCheck Diabetes FINDRISK; 2016. Verfügbar unter: <http://www.diabetesrisiko.de/risikotest> [zuletzt geprüft am:08.02.2016].

45.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj* 1998; 317:703–13.

46.

Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996; 276:1886–92.

47.

Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. The New England journal of medicine* 1999; 340:677–84.

48.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine* 2000; 342:145–53.

49.

Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes care* 1998; 21:597–603.

50.

Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe, G., Betteridge J, de Boer, M. J. et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal* 2007; 28:88–136.

51.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes; 2013. Verfügbar unter: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/themen/diabetes2/themen/diabetes2/dm2_therapie [zuletzt geprüft am:01.07.2014].

52.

DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes care* 1999; 22:1667–71.

53.

Hu G. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:608–17.

54.

Balioni CM, Raina PS, Gerstein HC, Santaguida PL, Morrison KM, Booker L, Hunt DL. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2007; 45:1180–5.

55.

Schramm TK, Gislason GH, Kober L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrom SZ 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; 117:1945–54.

56.

Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent?: Systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2009; 26:142–8.

57.

Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, Elosua R, Marrugat J. 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.

58.

Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal* 2013; 34:3035–87.

59.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal* 2016.

60.

Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2007; 30:1292–3.

61.

Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine* 2004; 141:421–31.

62.

Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *The New England journal of medicine* 2010; 362:800–11.

63.

Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, Gaziano JM, Ridker PM, Cook NR. Cardiovascular risk prediction in diabetic men and women using hemoglobin A1c vs diabetes as a high-risk equivalent. *Archives of internal medicine* 2011; 171:1712–8.

64.

Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia* 2012; 55:294–302.

65.

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90:583–612.

66.

Tuomilehto J, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: assessing CHD mortality and morbidity. *International journal of epidemiology* 1989; 18:45.

67.

Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men?: The Rancho Bernardo Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1991; 265:627–31.

68.

Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *Bmj* 2006; 332:73–8.

69.

Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1996; 27:63–8.

70.

Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1991; 22:312–8.

71.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). Position der DEGAM zum Albuminurie-Screening bei Menschen mit Diabetes: Nationale Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Bundesärztekammer, (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung, (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, (AWMF); 2013 2013 Jun 4.

72.

Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease; 1968. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/1/WHO_PHP_34.pdf [zuletzt geprüft am:01.06.2016].

73.

Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international* 2003; 63:225–32.

74.

Newman DJ, Mattock MB, Dawnay ABS, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, Hitman GA, Hawke C. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2005; 9:iii-vi, xiii-163.

75.

Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998; 47:1786–92.

76.

Neil A, Hawkins M, Potok M, Thorogood M, Cohen D, Mann J. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes care* 1993; 16:996–1003.

77.

Zeeuw Dd, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110:921–7.

78.

Christianson TJH, Bryant SC, Weymiller AJ, Smith SA, Montori VM. A pen-and-paper coronary risk estimator for office use with patients with type 2 diabetes. *Mayo Clinic proceedings* 2006; 81:632–6.

79.

Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13 Suppl 1:1–68.

80.

American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes care* 2009; 32 Suppl 1:12.

81.

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; 53:2312–9.

82.

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 persistent proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1992; 3:10.

83.

Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Pietraszek L, Riis Hansen P, Parving HH. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy: a prospective follow-up study. *Kidney international* 2005; 68:1250–7.

84.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2005; 353:2643–53.

85.

Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Waden J, Thorn LM, Makinen VP et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:1651–8.

86.

Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, Soedamah-Muthu SS, Fuller J, Chaturvedi N, Roberts MS. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model. *Diabetes research and clinical practice* 2010; 88:314–21.

87.

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 medicine* 2008; 5:e207.

88.

Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009; 53:417–25.

89.

Lee M, Saver JL, Chang K-H, Liao H-W, Chang S-C, Ovbiagele B. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010; 41:2625–31.

90.

Lee M, Saver JL, Chang K-H, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland) 2010; 30:464–9.

91.

Matsushita K, van der Velde, Marije, Astor BC, Woodward M, Levey AS, Jong, Paul E. de, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073–81.

92.

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. *The American journal of cardiology* 2011; 107:399–405.

93.

Karas MG, Devereux RB, Wiebers DO, Whisnant JP, Best LG, Lee ET, Howard BV, Roman MJ, Umans JG, Kizer JR. Incremental value of biochemical and echocardiographic measures in prediction of ischemic stroke: the Strong Heart Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012; 43:720–6.

94.

Smink PA, Lambers Heerspink, Hidido J., Gansevoort RT, Jong, Paul E. de, Hillege HL, Bakker, Stephan J. L., Zeeuw Dd. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012; 60:804–11.

95.

Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2009; 151:496–507.

96.

Sarwar N, Gao P, Seshasai, S. R. Kondapally, 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; 375:2215–22.

97.

Lee M, Saver JL, Hong K-S, Song S, Chang K-H, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2012; 344:e3564.

98.

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; a journal of cerebral circulation* 2010; 41:26.

99.

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. *Circulation* 2010; 3:498–505.

100.

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. *International journal of epidemiology* 2009; 38:217–31.

101.

Schnell-Inderst P, Schwarzer R, Gohler A, Grandi N, Grabein K, Stollenwerk B, Manne J, Klauss V, Siebert U, Wasem J. 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. *International journal of*

technology assessment in health care 2010; 26:30–9.

102.

Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Palm S, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, Marz W, Wittchen H-U, Zeiher AM. Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2013.

103.

Rana JS, Cote M, Despres J-P, 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; 95:1682–7.

104.

Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten, Joost H. W., Leening, Maarten J. G., Vliegenthart R, Verwoert GC et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156:438–44.

105.

Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012; 308:788–95.

106.

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. *Annals of Internal Medicine* 2011; 155:375–85.

107.

Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 2008; 83:1203–12.

108.

Wilson, Peter W. F., Pencina M, Jacques P, Selhub J, D’Agostino R, O’Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 119:92–7.

109.

Plantinga Y, Dogan S, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness measurement in cardio-vascular screening programmes. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2009; 16:639–44.

110.

Peters, Sanne A. E., Den Ruijter, Hester M., Bots ML, Moons, Karel G. M. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98:177–84.

111.

Den Ruijter, Hester M., Peters, Sanne A. E., Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012; 308:796–803.

112.

Fowkes, F. G. R., 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. *JA-MA : the journal of the American Medical Association* 2008; 300:197–208.

113.

Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D’Agostino RB. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an

analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis* 2012; 220:160–7.

114.

Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S et al. Markers of athero-sclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *American journal of epidemiology* 2010; 171:540–9.

115.

Peters, Sanne A. E., Bakker M, Den Ruijter, Hester M., Bots ML. Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events: a systematic review. *European journal of clinical investigation* 2012; 42:110–6.

116.

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). *Circulation* 2011; 4:8–15.

117.

Ryan JR, Jain AK, McMahon FG. Long-term treatment of hypercholesterolemia with colestipol hydro-chloride. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1975; 17:83–7.

118.

Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:132–40.

119.

Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009; 302:412–23.

120.

Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012; 307:2499–506.

121.

Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine* 2008; 23:2079–86.

122.

Blaizot A, Vergnes J-N, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *International dental journal* 2009; 59:197–209.

123.

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. *Clinical oral investigations* 2012; 16:333–51.

124.

Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, Argyriou C, Giannoukas AD. Association between periodontal disease and stroke. *Journal of vascular surgery* 2012; 55:1178–84.

125.

Gonzalez MA, Rodriguez Artalejo F, Calero JR. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *International journal of epidemiology* 1998; 27:350–8.

126.

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. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2011;

31:57–63.

127.

Manrique-Garcia E, Sidorchuk A, Hallqvist J, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Journal of epidemiology and community health* 2011; 65:301–9.

128.

Fiscella K, Tancredi D, Franks P. Adding socioeconomic status to Framingham scoring to reduce disparities in coronary risk assessment. *American heart journal* 2009; 157:988–94.

129.

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. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2011; 18:186–93.

130.

Cook NR. Statistical Evaluation of Prognostic versus Diagnostic Models: Beyond the ROC Curve. *Clinical Chemistry* 2007; 54:17–23.

131.

Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2010; 21:128–38.

132.

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; 151:474–82.

133.

Kürwitz S, Jegan N, Kramer L, Popert U, Donner-Banzhoff N. OptRisk-Optimierung der Risikokommunikation: Eignung grafischer Darstellungen in der Risikoberatung [Wissenschaftliche Vorträge]. In: ZFA Sonderausgabe; 2012. S. 48 .

134.

Moyer VA, on behalf of the U. S. Preventive Services Task Force. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2012; N/A:N/A-N/A.

135.

Goldstein M, Whitlock E, DePue J. Multiple behavioural risk factor interventions in primary care: summary of research evidence. *Am J Prev Med* 2004; 27:61–79.

136.

Blokstra A, van Dis I, Verschuren, W. M. Monique. Efficacy of multifactorial lifestyle interventions in patients with established cardiovascular diseases and high risk groups. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 2012; 11:97–104.

137.

Spencer L, Pagell F, Hallion ME, Adams TB. Applying the transtheoretical model to tobacco cessation and prevention: a review of literature. *Am J Health Promot.* 2002; 17:7–71.

138.

Steptoe A, Doherty S, Rink E, Kerry S, Kendrick T, Hilton S. Behavioural counselling in general practice for the promotion of healthy behaviour among adults at increased risk of coronary heart disease: randomised trial. *Bmj* 1999; 319:943–7.

139.

Fjeldsoe B, Neuhaus M, Winkler E, Eakin E. Systematic review of maintenance of behavior change following physical activity and dietary interventions. *Health Psychology* 2011; 30:99–109.

140.

Prochaska J, Velicer W. The transtheoretical model of health behaviour change. *Am J Health Prom* 1997; 12:38–48.

141.

Maurischat C. Erfassung der „Stages of Change“ im Transtheoretischen Modell Prochaska's - eine Bestandsaufnahme. Freiburg im Breisgau; 2001. (Keine Angabe).

142.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie–Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen; 2007. Verfügbar unter: http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_Risikoadjustierte_Praevention.pdf [zuletzt geprüft am:19.08.2013].

143.

Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004; 66:305–15.

144.

Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, West R, Moxham T, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD002902.

145.

Greaves C, Sheppard K, Abraham C, Hardeman W, Roden M, Evans P, Schwarz P, The, Image Study Group. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health* 2011; 11:119.

146.

Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, van Horn L, Lichtenstein AH et al. Interventions to Promote Physical Activity and Dietary Lifestyle Changes for Cardiovascular Risk Factor Reduction in Adults. *Circulation* 2010; 122:406–41.

147.

Michie S, Abraham C, Whittington C, McAteer J, Gupta S. Effective techniques in healthy eating and physical activity interventions: A meta-regression. *Health Psychology* 2009; 28:690–701.

148.

Elley R, Kerse N, Arroll B, Swinburn B, Ashton T, Robinson E. Cost-effectiveness of physical activity counselling in general practice. *The New Zealand medical journal* 2004; 117:U1216.

149.

Swinburn BA, Walter LG, Arroll B, Tilyard MW, Russell DG. The green prescription study: a randomized controlled trial of written exercise advice provided by general practitioners. *American journal of public health* 1998; 88:288–91.

150.

Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, Sigal RJ, Campbell TS, Hemmelgarn BR. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2011; 12:709–23.

151.

Jansink R, Braspenning J, van der Weijden, Trudy, Niessen L, Elwyn G, Grol R. Nurse-led motivational interviewing to change the lifestyle of patients with type 2 diabetes (MILD-project): protocol for a cluster, randomized, controlled trial on implementing lifestyle recommendations. *BMC health services research* 2009; 9:19.

152.

Marshall SJ, Biddle SJ. The transtheoretical model of behavior change: a meta-analysis of applications to physical activity and exercise. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 2001; 23:229–46.

153.

Pérula LA, Bosch JM, Bóveda J, Campiñez M, Barragán N, Arboniés JC et al. Effectiveness of Motivational Interviewing in improving lipid level in patients with dyslipidemia assisted by general practitioners: Dislip-EM study protocol. *BMC Family Practice* 2011; 12:125.

154.

Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2005; 55:305–12.

155.

Eakin E, Reeves M, Lawler S, Graves N, Oldenburg B, Del Mar C, Wilke K, Winkler E, Barnett A. Telephone Counseling for Physical Activity and Diet in Primary Care Patients. *American journal of preventive medicine* 2009; 36:142–9.

156.

Goode AD, Winkler, Elisabeth A. H., Lawler SP, Reeves MM, Owen N, Eakin EG. A Telephone-Delivered Physical Activity and Dietary Intervention for Type 2 Diabetes and Hypertension: Does Intervention Dose Influence Outcomes? *American Journal of Health Promotion* 2011; 25:257–63.

157.

Whitlock EP, Orleans CT, Pender N, Allan J. Evaluating primary care behavioral counseling interventions: an evidence-based approach. *Am J Prev Med* 2002; 22:267–84.

158.

Glasgow RE, Davis CL, Funnell MM, Beck A. Implementing practical interventions to support chronic illness self-management. *Jt.Comm J Qual Saf* 2003; 29:563–74.

159.

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. Verfügbar unter: <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> [zuletzt geprüft am:22.05.2013].

160.

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Primary Prevention of Chronic Disease Risk Factors: Health Care Guideline; 2013 2013 Jun 4.

161.

Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011; 378:1244–53.

162.

Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2008; 15:239–46.

163.

Tudor-Locke C, Craig CL, Aoyagi Y, Bell RC, Croteau KA, Bourdeaudhuij I de et al. How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity* 2011; 8:80.

164.

Tudor-Locke C, Schuna JM, Barreira TV, Mire EF, Broyles ST, Katzmarzyk PT, Johnson WD. Normative steps/day values for older adults: NHANES 2005-2006. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2013; 68:1426–32.

165.

Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez, A., Park Y, Katki HA et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS medicine* 2012; 9:e1001335.

166.

Stanaway FF, Gnjjidic D, Blyth FM, Le Couteur, D. G., Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, Handelsman DJ, Sambrook PN, Cumming RG. How fast does the Grim Reaper walk?: Receiver operating characteristics curve analysis in healthy men aged 70 and over. *Bmj* 2011; 343:d7679.

167.

Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease; NICE clinical guideline 181; 2014. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf> [zuletzt geprüft am:20.08.2014].

168.

Department of Health, Physical Activity, Health Improvement and Prevention. At least five a week: Evidence on the impact of physical activity and its relationship to health. London; 2004. Verfügbar unter: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4080981.pdf [zuletzt geprüft am:01.07.2014].

169.

Löllgen H, Löllgen D. Bewegung und Sport: Anfangen ja, aber wie?: Empfehlungen zum Beginn eines körperlichen Trainings; 2007. Verfügbar unter: <http://www.berlin-laeuft.de/fitness-news-details/items/anfangen-aber-wie-die-deutschen-sportaerzte-raten-im-fruehling-sport-mit-spass-betreiben-trainingspartner-finden-fuer-abwechselu.html> [zuletzt geprüft am:02.09.2016].

170.

Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Hypertonie 2010; 2010.

171.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj* 2004; 328:1519.

172.

Mähönen MS, McElduff P, Dobson AJ, Kuulasmaa KA, Evans AE. Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tobacco control* 2004; 13:244–50.

173.

Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368:647–58.

174.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–52.

175.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376:112–23.

176.

Pearson TA, McBride PE, Miller NH, Smith SC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor ma-

agement with the hazard for coronary disease events. Task Force 8. Organization of preventive cardiology service. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 27:1039–47.

177.

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 (JACC)* 2011; 57:1404–23.

178.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). DEGAM Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall: 2006; 2013 2013 Jun 5.

179.

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie; 2008.

180.

Law, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Bmj* 1997; 315:973–80.

181.

He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *New England Journal of Medicine* 1999; 340:920–6.

182.

Ulbricht S, Klein G, Haug S, Gross B, Rumpf H-J, John U, Meyer C. Smokers' expectations toward the engagement of their general practitioner in discussing lifestyle behaviors. *Journal of health communication* 2011; 16:135–47.

183.

Godtfredsen NS, Prescott E. Benefits of smoking cessation with focus on cardiovascular and respiratory comorbidities. *The clinical respiratory journal* 2011; 5:187–94.

184.

Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; 62 Suppl 2:1–9.

185.

Gratiou C. Respiratory, cardiovascular and other physiological consequences of smoking cessation. *Current medical research and opinion* 2009; 25:535–45.

186.

Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1993; 269:232–6.

187.

Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Archives of internal medicine* 1994; 154:169–75.

188.

Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, Tuomilehto J. Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *European heart journal* 2000; 21:1621–6.

189.

Jacobs DR, Adachi H, Mulder I, Kromhout D, Menotti A, Nissinen A, Blackburn H. Cigarette smoking and mortality risk: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *Archives of internal medicine* 1999; 159:733–40.

190.

Ben-Shlomo Y, Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG. What determines mortality risk in male former cigarette smokers? *American journal of public health* 1994; 84:1235–42.

191.

Stead LF, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007:CD005231.

192.

Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008:CD000165.

193.

Mantler T, Irwin JD, Morrow D. Motivational interviewing and smoking behaviors: a critical appraisal and literature review of selected cessation initiatives. *Psychological reports* 2012; 110:445–60.

194.

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DGS), Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Tabakbedingte Störungen „Leitlinie Tabakentwöhnung“: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde; 2004.

195.

Andreas S, Batra A, Behr J, Berck H, Chenot J-F, Gillissen A et al. Tabakentwöhnung bei COPD--S3 Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2008; 62:255–72.

196.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ). Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit („Raucherentwöhnung“): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; 2013 2013 Aug 19.

197.

Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002; 288:2569–78.

198.

Loef M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine* 2012; 55:163–70.

199.

Stanner S. Diet and lifestyle measures to protect the ageing heart. *British journal of community nursing* 2009; 14:210–2.

200.

Noakes M, Clifton P. Weight loss, diet composition and cardiovascular risk. *Current opinion in lipidology* 2004; 15:31–5.

201.

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public health nutrition* 2011; 14:2274–84.

202.

Kelly CN, Stanner SA. Diet and cardiovascular disease in the UK: are the messages getting across? *The Proceedings of the Nutrition Society* 2003; 62:583–9.

203.

Walker C, Reamy BV. Diets for cardiovascular disease prevention: what is the evidence? *American family physician* 2009; 79:571–8.

204.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Bmj* 2008; 337:a1344.

205.

Kastorini CM, Milionis HJ, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. Mediterranean diet and coronary heart disease: is obesity a link? - A systematic review. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2010; 20:536–51.

206.

Piscopo S. The Mediterranean diet as a nutrition education, health promotion and disease prevention tool. *Public health nutrition* 2009; 12:1648–55.

207.

Chiva-Blanch G, Badimon L, Estruch R. Latest evidence of the effects of the mediterranean diet in prevention of cardiovascular disease. *Current atherosclerosis reports* 2014; 16:446.

208.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine* 2013; 368:1279–90.

209.

Appel LJ, van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *The New England journal of medicine* 2013; 368:1353–4.

210.

Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *The New England journal of medicine* 2006; 354:1601–13.

211.

Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of transfatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 Suppl 2:21.

212.

Mitglieder des Arbeitskreises Leitlinien der DGE. Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten - Evidenzbasierte Leitlinie. Bonn; 2006. Verfügbar unter: <http://www.dge.de/pdf/ws/II-fett/DGE-Leitlinie-Fett-11-2006.pdf> [zuletzt geprüft am:01.07.2014].

213.

Wang Q, Imamura F, Lemaitre RN, Rimm EB, Wang M, King IB, Song X, Siscovick D, Mozaffarian D. Plasma phospholipid transfatty acids levels, cardiovascular diseases, and total mortality: the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3.

214.

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:CD002137.

215. aid infodienst e.V. Fettbewusst essen. Auf die Qualität kommt es an!: Verbraucherschutz, aid infodienst; 2005.

216.

Klaus D, Hoyer J, Middeke M. Salt restriction for the prevention of cardiovascular disease. *Deutsches Arzteblatt international* 2010; 107:457–62.

217.

Di Minno, M. N., Franchini M, Russolillo A, Lupoli R, Iervolino S, Di Minno G. Alcohol dosing and the heart: updating clinical evidence. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2011; 37:875–84.

218.

Singer M, Texssen S. Moderater Alkoholkonsum: Gesundheitsförderlich oder schädlich? *Dtsch Arztebl* 2002; 99:1103–6.

219.

Hansel B, Kontush A, Bruckert E. Is a cardioprotective action of alcohol a myth? *Current opinion in cardiology* 2012; 27:550–5.

220.

Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, Park BJ, Korean Meta-analysis Study, Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2013; 346:f10.

221.

Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS one* 2013; 8:e56803.

222.

Yang HT, Lee M, Hong KS, Ovbiagele B, Saver JL. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of internal medicine* 2012; 23:745–54.

223.

Huo Y, Qin X, Wang J, Sun N, Zeng Q, Xu X, Liu L, Wang X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *International journal of clinical practice* 2012; 66:544–51.

224.

Huang T, Chen Y, Yang B, Yang J, Wahlqvist ML, Li D. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clinical nutrition* 2012; 31:448–54.

225.

Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, Manns B, Laupland KB, Doig CJ. A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. *Critical care* 2005; 9:82.

226.

Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *The New England journal of medicine* 1991; 324:1149–55.

227.

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou D-E, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2013; 1:CD006612.

228.

Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Archives of internal medicine* 2010; 170:1622–31.

229.

Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006; 296:2720–6.

230.

O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *Journal of Hypertension* 2003; 21:821–48.

231.

O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T et al. Practice guidelines of the European Society of

Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *Journal of Hypertension* 2005; 23:697–701.

232.

O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *Bmj* 2001; 322:1110–4.

233.

Muggli F, Martina B. Blutdruckmessung und Hypertonieeinteilung. *Schweiz Med Forum*; 2013 2013 Aug 19.

234.

O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, Swiet Md, Mee F. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *Bmj* 2000; 320:1128–34.

235.

United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2007; 147:783–6.

236.

Sheridan S, Pignone M, Donahue K. Screening for high blood pressure: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *American journal of preventive medicine* 2003; 25:151–8.

237.

Perry HM, Miller JP. Difficulties in diagnosing hypertension: implications and alternatives. *Journal of Hypertension* 1992; 10:887–96.

238.

Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Annals of Internal Medicine* 2011; 154:541–8.

239.

World Health Organization (WHO). Integrated Management Integrated management of Cardiovascular Risk: Report of a WHO meeting; 2013 2013 Aug 19.

240.

Mancia G, Backer G de, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2007; 28:1462–536.

241.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report A05-10; 2013 2013 Aug 19.

242.

Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 3:CD004349.

243.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1–150.

244.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: A national clinical guideline; 2007. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf> [zuletzt geprüft am:05.06.2013].

245.

Wiysonge CS, Bradley HA Volmink J. Mayosi BM Mbewu A. Opie L. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2012.

246.

Heran BS, Chen JMH Wang JJ Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of potassium-sparing diuretics (that block the epithelial sodium channel) for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2012.

247.

Heran BS, Wong MMY Heran IK Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008.

248.

Heran BS, Wong MMY Heran IK Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008.

249.

Chen JMH, Heran BS Perez MI Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as secondline therapy for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2010.

250.

Musini VM, Nazer M. Bassett K. Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2014.

251.

Chen N, Zhou M. Yang M. Guo J. Zhu C. Yang J. Wang Y. Yang X. He L. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2010.

252.

Wright JM, Musini V. M. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2009.

253.

Batterink J, Stabler SN Tejani AM Fowkes CT. Spironolactone for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2010.

254.

Heran BS, Galm BP Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2012.

255.

Shamon SD, Perez M. I. Blood pressure lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2009.

256.

Kandler MR, Mah GT Tejani AM Stabler SN Salzwedel DM. Hydralazine for essential hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2011.

257.

Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49:839–45.

258.

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:1887–98.

259.

Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Archives of internal medicine* 2012; 172:1162–8.

260.

Nahas R. Complementary and alternative medicine approaches to blood pressure reduction: An evidence-based review. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2008; 54:1529–33.

261.

Lee H, Kim SY, Park J, Kim YJ, Park HJ. Acupuncture for lowering blood pressure: systematic review and meta-analysis. *American journal of hypertension* 2009; 22:122–8.

262.

Kim LW, Zhu J. Acupuncture for essential hypertension. *Alternative therapies in health and medicine* 2010; 16:18–29.

263.

Flachskampf FA, Gallasch J, Gefeller O, Gan J, Mao J, Pfahlberg AB, Wortmann A, Klinghammer L, Pflederer W, Daniel WG. Randomized trial of acupuncture to lower blood pressure. *Circulation* 2007; 115:3121–9.

264.

Carpenter RJ, Dillard J, Zion AS, Gates GJ, Bartels MN, Downey JA, De Meersman, R. E. The acute effects of acupuncture upon autonomic balance in healthy subjects. *The American journal of Chinese medicine* 2010; 38:839–47.

265.

van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, Boo T de, Kastelein, J J P, Stalenhoef, A F H. Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2003; 89:893–6.

266.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ). Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2012 [zuletzt geprüft am:22.05.2013]; Band 39.

267.

Robert Koch-Institut (RKI). Ärztlich diagnostizierte erhöhte Blutfettwerte in den letzten 12 Monaten: Gesundheit in Deutschland aktuell - Telefonischer Gesundheitssurvey (GEDA); 2013 2013 Aug 19.

268.

Porsch-Özcürümez MK. Vergleichende Untersuchung der Lipidstoffwechselformparameter zwischen 35-64 jährigen deutschen und in Deutschland lebenden türkischen Teilnehmern einer Gesundheitsvorsorgeuntersuchung (Check-up 35): Dissertation Humanmedizin. Justus-Liebig-Universität Gießen; 2013 2013 Aug 19.

269.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz, C Noel, Blum CB, Eckel RH et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63:2889–934.

270.

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

271.

Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.

272.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer, H. B., Jr., Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clini-

cal trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227–39.

273.

British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, Heart UK, Primary Care Cardiovascular Society, Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91 Suppl 5:52.

274.

Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011:CD004816.

275.

Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini, G B John, McPherson R et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *The Canadian journal of cardiology* 2013; 29:151–67.

276.

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.

277.

Ebrahim S, Casas JP. Statins for all by the age of 50 years? *Lancet* 2012; 380:545–7.

278.

Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino, R. B., Sr., Williams K, Neely B, Sniderman AD, Peterson ED. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *The New England journal of medicine* 2014; 370:1422–31.

279.

Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349:g4356.

280.

Jackson R. Lifetime risk: does it help to decide who gets statins and when? *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25:247–53.

281.

Sniderman AD, Toth PP, Thanassoulis G, Pencina MJ, Furberg CD. Taking a longer term view of cardiovascular risk: the causal exposure paradigm. *BMJ* 2014; 348:g3047.

282.

Gotto AM. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics* 2005; 146:144–5.

283.

Wiegman A, Hutten BA, Groot E de, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004; 292:331–7.

284.

Versmissen 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.

285.

Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* 2014; 111:523–9.

286.

Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD006401.

287.

Kusters DM, Avis HJ, Groot E de, Wijburg FA, Kastelein, John J P, Wiegman A, Hutten BA. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014; 312:1055–7.

288.

Familial hypercholesterolaemia: identification and management: NICE guidelines [CG71]; 2008. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71?unlid=834648781201612074324> [zuletzt geprüft am:29.05.2016].

289.

Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168:1–14.

290.

Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003; 326:1423.

291.

Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2011; 104:109–24.

292.

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.

293.

Taylor F, Ebrahim S. Statins work just as well in women as in men. *Archives of internal medicine* 2012; 172:919–20.

294.

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.

295.

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; 335:1001–9.

296.

Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–9.

297.

Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2012; 157:263–75.

298.

Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli, Giovanni F M. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD004289.

299.

Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD005019.

300.

Sharp Collaborative G. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *American heart journal* 2010; 160:785.

301.

Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann, Johannes F E, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2005; 353:238–48.

302.

Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2024–31.

303.

Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2009; 360:1395–407.

304.

de Vries, Folgerdiena M, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72:2365–73.

305.

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.

306.

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; 28:2375–414.

307.

Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. *Annals of internal medicine* 2010; 152:69–77.

308.

Hartenbach. „DIE CHOLESTERIN-LÜGE“ ... Zum aktuellen Stand der Debatte um die Cholesterinsenkung. *arznei-telegramm* 2012; 43:67–9.

309.

Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49:2003–9.

310.

Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46:1855–62.

311.

Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 2009; 112:4–12.

312.

Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1155–63.

313.

Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92:1758–64.

314.

Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *The American journal of medicine* 1996; 101:627–34.

315.

Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS--a randomized double-blind trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004; 35:2807–12.

316.

The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their association with outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *The American journal of cardiology* 1997; 79:756–62.

317.

Lindholm LH, Ekblom T, Dash C, Isacson A, Schersten B. Changes in cardiovascular risk factors by combined pharmacological and nonpharmacological strategies: the main results of the CELL Study. *Journal of internal medicine* 1996; 240:13–22.

318.

Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven, A. J., Janssen WM, Voors AA et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110:2809–16.

319.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine* 1995; 333:1301–7.

320.

ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002; 288:2998–3007.

321.

Furberg CD, Adams, H. P., Jr., Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90:1679–87.

322.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto, A. M., Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998; 279:1615–22.

323.

Beishuizen ED, van de Ree, M. A., Jukema JW, Tamsma JT, van der Vijver, J. C., Meinders AE, Putter H, Huisman MV. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes care* 2004; 27:2887–92.

324.

Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjerermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis*

2005; 178:387–97.

325.

Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149–58.

326.

Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease End-points in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes care* 2006; 29:1478–85.

327.

Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, Lowe W, McClung MR. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92:4671–7.

328.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685–96.

329.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine* 2008; 359:2195–207.

330.

Crouse, J. R., 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML, Group MS. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007; 297:1344–53.

331.

Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *European heart journal* 2016; 37:1373–9.

332.

Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48:438–45.

333.

Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1658–69.

334.

de Lemos, J. A., Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JA-MA : the journal of the American Medical Association* 2004; 292:1307–16.

335.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *The New England journal of medicine* 2005; 352:1425–35.

336.

Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA : the*

journal of the American Medical Association 2004; 291:1071–80.

337.

Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005; 294:2437–45.

338.

Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106:2055–60.

339.

Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *European heart journal* 2011; 32:1409–15.

340.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2004; 350:1495–504.

341.

Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj* 2010; 340:c2197.

342.

Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *Bmj* 2013; 346:f880.

343.

Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Bmj* 2013; 346.

344.

Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *Bmj* 2008; 337:a2286.

345.

Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, März W. Behandlungsoptionen bei Statin-assoziierten Muskelbeschwerden. *Dtsch Arztebl International* 2015; 112:748–55.

346.

Kojda G. Neues zu muskulären Störungen durch Statine: Fortbildungstelegramm Pharmazie: Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie; Universitätsklinikum Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2013 2013 Aug 19 [zuletzt geprüft am:23.05.2013].

347.

Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370:1781–90.

348.

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2002; 360:7–22.

349.

Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European heart journal* 2015; 36:1012–22.

350.

Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JD, Scripps Mercy Clinical Research, Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Annals of internal medicine* 2002; 137:581–5.

351.

Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *The American journal of cardiology* 2007; 99:1409–12.

352.

Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49:2231–7.

353.

PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Gevilon®: Rote Liste Service GmbH FachInfo-Service; 2011 [zuletzt geprüft am:29.05.2013].

354.

Abbott Arzneimittel GmbH. Fachinformation Lipidil 200mg: Rote Liste Service GmbH FachInfo-Service; 2012 [zuletzt geprüft am:29.05.2013].

355.

Novartis Pharma Vertriebs GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Locol 20mg/40mg Hartkapseln: Rote Liste Service GmbH FachInfo-Service; 2013 [zuletzt geprüft am:29.05.2013].

356.

Pronova Biocare A/S, Trommsdorff GmbH & Co. KG. Fachinformation Zodin 1000 mg Weichkapseln: Rote Liste Service GmbH FachInfo-Service; 2005 [zuletzt geprüft am:29.05.2013].

357.

PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Sortis Filmtabletten: Rote Liste Service GmbH FachInfo-Service; 2012 [zuletzt geprüft am:29.05.2013].

358.

Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6:390–9.

359.

U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscles injuries: U.S. Department of Health & Human Services; 2011.

360.

Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875–84.

361.

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.

362.

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; 217:492–8.

363.

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

364.

Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse, J. R., 3rd, Leiter LA et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010; 362:1563–74.

365.

WHO Cooperative trial Committee of Principal Investigators, [Nachname nicht vorhanden]. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *British heart journal* 1978; 40:1069–118.

366.

Committee of Principal Investigators. W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1980; 2:379–85.

367.

Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *The New England journal of medicine* 1987; 317:1237–45.

368.

Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rothe G, Schulze J, Dude H, Schwanebeck U, Julius U. Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes care* 1991; 14:308–17.

369.

Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, Richmond W, Mather H, Sharp P, Feher MD. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes care* 1998; 21:641–8.

370.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *The New England journal of medicine* 1999; 341:410–8.

371.

Arthur JB, Raffle RB, WR A. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *British medical journal* 1971; 4:767–75.

372.

Research Committee of the Scottish Society of Physicians. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. Report by a research committee of the Scottish Society of Physicians. *British medical journal* 1971; 4:775–84.

373.

Emmerich KH, Poritis N, Stelmane I. Efficacy and safety of etofibrate in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226:561–7.

374.

Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *Bmj* 2002; 325:1139.

375.

The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1975; 231:360–81.

376.

Nilsson J, Ericsson CG, Hamsten A, Grip L, Svane B, Faire U de. Bezafibrate following acute myocardial infarction:

important findings from the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Fibrinolysis Proteolysis* 1997; 11:159–62.

377.

Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, Kesaniemi YA, Pasternack A, Taskinen MR. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997; 96:2137–43.

378.

Veterans Administration Cooperative Study Group. The treatment of cerebrovascular disease with clofibrate. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study of Atherosclerosis, Neurology Section. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1973; 4:684–93.

379.

Acheson J, Hutchinson EC. Controlled trial of clofibrate in cerebral vascular disease. *Atherosclerosis* 1972; 15:177–83.

380.

The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102:21–7.

381.

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Group. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357:905–10.

382.

Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849–61.

383.

arznei-telegramm. Bewertung: atd Arzneimitteldatenbank. Berlin: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH; 2013 2013 May 23.

384.

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; 251:351–64.

385.

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; 31:5–14.

386.

Ruoff G. Colestipol hydrochloride for treatment of hypercholesterolemia in a family practice: five-year study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1978; 26:121–6.

387.

Gundersen K, Cooper EE, Ruoff G, Nikolai T, Assenzo JR. Cholesterol-lowering effect of colestipol hydrochloride given twice daily in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1976; 25:303–10.

388.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht A10-02 Ezetimib bei Hypercholesterinämie Kurzfassung; 2013 2013 Aug 9.

389.

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.

390.

Klose G. Kombinationstherapie. In: Schwandt P, Parhofer K, Hrsg. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Stuttgart: Schattauer Verlag GmbH; 2007 .

391.

Superko HR, King, S., 3rd. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117:560.

392.

Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine* 2008; 358:1431–43.

393.

Aim-High Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *The New England journal of medicine* 2011; 365:2255–67.

394.

HPS2-THRIVE Collaborative Group. 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.

395.

Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health technology assessment* 2007; 11:1.

396.

NN. Ezetimib: jetzt auch zur kardiovaskulären Prävention? *arznei-telegramm* 2016; 47:30–1.

397.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine* 2015; 372:2387–97.

398.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755–62.

399.

Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85:265–71.

400.

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; 150:396–404.

401.

Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *The New England journal of medicine* 2005; 352:1293–304.

402.

Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk. *Circulation* 2008; 117:2875–83.

403.

Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, Tice JA. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a cost-utility analysis. *Archives of internal medicine* 2007; 167:290–5.

404.

Jensen C, Flum DR. The costs of nonsurgical and surgical weight loss interventions: is an ounce of prevention really worth a pound of cure? *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2005; 1:353–7.

405.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *Journal of clinical epidemiology* 2002; 55:157–63.

406.

Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006; 295:306–13.

407.

Kübler W. [Primary prevention of coronary heart disease?: What is cost effective in the clinical practice?]. *Zeitschrift für Kardiologie* 2005; 94 Suppl 3:III/92-9.

408.

The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233–41.

409.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardi-ovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth 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). *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2007; 14 Suppl 2:40.

410.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329–39.

411.

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Clopidogrel; 2013 2013 Jun 4.

412.

Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thrombosis and haemostasis* 2012; 107:1172–9.

413.

Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014; 45:3754–832.

414.

Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GYH. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62:2199–204.

415.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *European heart journal* 2006; 27:1979–2030.

416.

Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:429.

417.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ). Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“; 2016. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf> [zuletzt geprüft am:15.12.2016].

418.

Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Annals of internal medicine* 2000; 132:605–11.

419.

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Annals of internal medicine* 2001; 134:96–105.

420.

Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2002; 19:580–8.

421.

Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Archives of internal medicine* 2003; 163:1440–7.

422.

Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107:2435–9.

423.

Hu G, Eriksson J, Barengo NC, Lakka TA, Valle TT, Nissinen A, Jousilahti P, Tuomilehto J. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation* 2004; 110:666–73.

424.

UK Prospective Diabetes Study Group, (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854–65.

425.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Archives of internal medicine* 2002; 162:2597–604.

426.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter: Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2; 2013 2013 Jun 4.

8 Anhang

Tabelle 10: Einteilung der primären Dyslipidämien - eine pragmatische Einteilung entsprechend Risiken und Häufigkeiten (in der Regel ist das kardiovaskuläre Risiko insbesondere von der Erhöhung des Gesamt bzw. LDL-Cholesterins abhängig)

Primäre Dyslipidämien (modifiziert nach AKdÄ 2012)[266]				
Häufigkeit	Hypercholesterinämie	Kombinierte Hyperlipidämie	Hypertriglyzeridämie	Sonstige
	Kardiovaskuläres Risiko erhöht	Kardiovaskuläres Risiko erhöht	Kardiovaskuläres Risiko erhöht	Kardiovaskuläres Risiko unterschiedlich
Überwiegend (bis 1:10)	Polygene Hypercholesterinämie (häufigste Ursache)			Lipoprotein (a) Erhöhung (Häufigkeit 1:6)
Häufig (1:10 bis 1:100)	Familiärer Apoprotein B-100 Defekt (Häufigkeit 1:20)	Familiäre/sporadische kombinierte Hyperlipoproteinämie (FCHL) (Häufigkeit <1:50)	Familiäre/sporadische Hypertriglyzeridämie (FHTG) (Häufigkeit <1:100)	Hypoalpha-lipoproteinämie mit Triglyzeriderhöhungen (häufig)
Gelegentlich (1:100 bis 1:10.000)	Familiäre Hypercholesterinämie Heterozygot/Homozygot (FH) (Häufigkeit 1:500)	Familiäre Dysbeta- oder Typ III Hyperlipoproteinämie (Häufigkeit 1:5000)		primäre/familiäre reine Hypoalpha-lipoproteinämie (selten)
Selten	PCSK 9 Mutation (Häufigkeit unbekannt)		Chylomikronämie-syndrom (sehr selten)	