DEGAM

Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention

S3-Leitlinie
Version 2.2

AWMF-Register-Nr. 053-024
November 2024

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22012 gefördert.

Deutsche Gesellschaft
für Allgemeinmedizin
und Familienmedizin e.V.

DEGAM

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärztinnen und deren Patientinnen zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen. Eine Leitlinie kann verständlicherweise nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden. Leitlinien sind juristisch nicht bindend.

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 Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
Bereich Allgemeinmedizin
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
E-Mail: leitlinien@degam.de
Tel.: 0351 458 234 oder 0351 458 228
© DEGAM November 2024

Herausgeber
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin
Gültigkeit bis/ Revision geplant
November 2029

DEGAM-Autor*innen (Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)

Prof. Dr. med. Erika Baum , Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, Dr. med. Günther Egidi, Dr. med. Joachim Fessler, Dr. rer.medic. Jörg Haasenritter, PD Dr. rer. nat. Sabrina Kastaun, Dr. med. Uwe Popert, Dr. phil. Veronika van der Wardt (Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)

Paten

Prof. Dr. Attila Altiner (keine Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)

Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen/Patientenvertretungen/Experten/Panels

Rolle (z. B. Mandatsträgerinnen beteiligte Fachgesellschaft/Organisation/Patienten-vertretungen/Expertinnen/Teilnehmende Paneltext/Teilnehmende Praxistest etc.)	Name
Beteiligte Fachgesellschaften und deren Mandatstragende (Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)	
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. Stephan Jacob
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Prof. Dr. med. Marcus Dörr
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. med. Jürgen Herbers
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG)	Dr. med. Walter Swoboda
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga (DHL)	Prof. Dr. med. Martin Hausberg
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Dr. med. Dierk-Christian Vogt
	Dr. med. Roland Nebel
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)	Dr. Sabine Fischbeck
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR)	Dr. med. Eike Langheim
Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Gesundheitspsychologie (DGPs)	Prof. Dr. phil. Heike Spaderna
Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP)	Dr. med. Frank Lehmann
	Prof. Dr. med. David Klemperer

Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP)	Dr. med. Pascal Bauer
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) / Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM)	Dr. med. Corinna Pfeiffer
	Prof. Dr. med. Matthias Michal
Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation (DGVM)	Prof. Dr. phil. Thomas Kubiak
Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)	Prof. Dr. med. Andreas Meisel
	Prof. Dr. Dominik Michalski
Gesellschaft für Arzneimittelepidemiologie und Arzneimittelanwendungsforschung (GAA)	Prof. Dr. med. Sven Schmiedl
	Dr. rer. soc. Ingrid Schubert
Betroffenenorganisation und deren Mandatstragende (Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)	
Netzwerk Selbsthilfefreundlichkeit und Patientenorientierung im Gesundheitswesen (Netzwerk SPiG)	Ines Krahn
Patient*innenpanel (keine Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)	
	Hans Menche, Marburg
	Dieter Saake, Bielefeld
	Clemens Reuschenbach, Marburg
	Margot Winterstein-Geks, Kirchhain
Praxispanel (keine Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)	
	Dr. med. Uwe Adam
	Dr. Berenike Grautoff
	Dr. Felix König
	Dr. Jan Dietrich Köster
	Dr. Nico Rehling
	Dr. Selvi Seinsch
	Dr. Maren Schwartz
Recherchen und Evidenzaufbereitungen (keine Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)	
Institut für Allgemeinmedizin; Philipps Universität Marburg	Dr. Maren Bredehorst
	Dennis Firmansyah
Medizinische Fakultät OWL; Allgemein- und Familienmedizin; Universität Bielefeld	Dr. Ana Gonzalez Gonzalez
	Dr. Svetlana Puzhko
	Lara Schürmann
Recherchen in Fachinformationen zu Interaktionen und Kontraindikationen der Statine (Koordination und Planung: Prof. Dr. Sven Schmiedl) (keine Teilnahme an Abstimmung der Empfehlungen im Rahmen des Konsensusprozesses)	
Lehrstuhl für klinische Pharmakologie, Universität Witten/Herdecke	Dr. Veronika Bencheva
	Julian Himmel

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion

Sektion Leitlinien und Qualitätsförderung der DEGAM

Stand November 2024

Revision geplant November 2029

Hinweis

Im folgenden Text wird das Gendersternchen (*) verwendet, um Geschlechtergerechtigkeit in der Sprache zu fördern und alle Geschlechter einzubeziehen. Aus Gründen der Lesbarkeit wurden geschlechtsneutrale Formulierungen gewählt, wo es möglich war.

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.

Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Studien erfolgte endpunktbezogen nach der GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) Methodik (1). In die GRADE

Bewertung gehen das Verzerrungsrisiko/Risko für Bias der einzelnen Studien, die Heterogenität der Effektschätzer, die Direktheit der untersuchten Patientenpopulation, Intervention, Vergleich bzw. Endpunkte, die Präzision der Effektschätzer und die Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias ein. Die Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Evidenz) wird nach GRADE eingeteilt in sehr gering / gering / moderat und hoch (2).

- Sehr gering: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
- Gering: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere Forschung einen wichtigen Einfluss auf unser Vertrauen in den Effektschätzer hat und diesen wahrscheinlich ändert.
- Moderat: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere Forschung einen wichtigen Einfluss auf unser Vertrauen in den Effektschätzer hat und diesen wahrscheinlich ändert.
- Hoch: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschung unser Vertrauen in den Effektschätzer verändert.

Kodierung der Empfehlungsstärke

Kode	**Empfehlungsstärke**
A	hohe Empfehlungsstärke – soll / soll nicht
B	mittlere Empfehlungsstärke – sollte / sollte nicht
0	niedrige Empfehlungsstärke - kann

Ergänzende Angaben z.B. zu den Ergebnissen der systematischen Literaturübersicht finden sich in separaten Dokumenten (Leitlinienreport, Evidenzbericht, systematische Übersicht internationaler Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention) (http://leitlinien.degam.de). Hierauf wird im Dokument an entsprechender Stelle verwiesen.

Inhalt

1 VERSORGUNGSPROBLEM 9

2 ZIELGRUPPE, ADRESSAT*INNEN UND ZIEL DER LEITLINIE 11

3 ZUSAMMENFASSUNG DER EMPFEHLUNGEN 13

3.1 Was ist neu? 13

3.2 Übersicht der Empfehlungen (Kurzfassung) 14

4 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DES GESUNDHEITSPROBLEMS 19

4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen 19

4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren 19

5 HAUSÄRZTLICHE RISIKOBERATUNG ZUR KARDIOVASKULÄREN PRÄVENTION 23

5.1 Schritte der Beratung 23

5.2 Entscheidungsfindung 25

6 KARDIOVASKULÄRE RISIKOBERATUNG – WANN UND BEI WEM? 32

7 SCHÄTZUNG DES KARDIOVASKULÄREN RISIKOS 41

7.1 Kardiovaskuläre Risikoscores 41

7.2 Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren 47

7.3 Menschen mit Diabetes mellitus 57

8 NICHT-MEDIKAMENTÖSE MAßNAHMEN 63

8.1 Ernährung 63

8.2 Körperliche Bewegung und sedentäres Verhalten 72

8.3 Tabakrauchen 82

8.4 Alkohol 89

8.5 Nahrungsergänzungsmittel 102

8.6 Verhaltensorientierte Beratung 109

9 MEDIKAMENTÖSE MAßNAHMEN 127

9.1 Cholesterinsenkung 127

9.2 Thrombozytenaggregationshemmung **175**

LITERATUR 179

ANHANG 208

Kenngrößen der zusätzlichen prognostischen Aussagekraft **208**

Energieverbrauch durch Bewegung – Beispiele **210**

Beratungsansätze zur Förderung von Verhaltensänderungen **211**

Lipidsenker - Zusatzinformationen **218**

Statine - Hinweise auf Interaktionen und Kontraindikationen **219**

Übersichten für örtliche Angebote der Prävention und Gesundheitsförderung **234**

1 Versorgungsproblem

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind, wenngleich mit deutlich rückläufiger Tendenz, die führende Todesursache in Deutschland (3). Sie sind mit erheblichen individuellen Krankheitsfolgen verbunden und verursachen zudem hohe gesellschaftliche Krankheitskosten. Zu den wichtigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit hoher Public Health Relevanz zählen die koronare Herzkrankheit, der Herzinfarkt und der Schlaganfall. Die Primärprävention dieser Erkrankungen genießt international und national eine hohe Priorität (4).

Die vorliegende Leitlinie richtet sich an Hausärzt*innen, die Patient*innen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung zu präventiven Möglichkeiten beraten. Die Hausarztpraxis ist wegen ihres niedrigschwelligen Zuganges und der regelmäßigen Inanspruchnahme durch alle Bevölkerungsgruppen ein gut geeigneter Ort für die Beratung zum kardiovaskulären Risiko. Dies umfasst sowohl die Erkennung und gegebenenfalls spezifische Therapie von Hochrisikopatient*innen als auch die sachgerechte allgemeine Gesundheitsberatung. Die Leitlinie stellt den diesbezüglichen Evidenzhintergrund dar und spricht Empfehlungen für hausärztliche Beratung von Menschen aus, die bisher keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen.

Präventive Ansätze können anhand zweier Dimensionen beschrieben werden (5,6). Auf der ersten Dimension werden Bevölkerungs- und Hochrisikoansätze unterschieden. Während bevölkerungsorientierte Ansätze darauf abzielen das Krankheitsrisiko bei jedem Menschen unabhängig vom individuellen Ausgangsrisiko zu senken, werden beim Hochrisikoansatz Personen mit hohem Krankheitsrisiko identifiziert und gezielt deren Risiko reduziert. Der in dieser Leitlinie adressierte Präventionsansatz gehört zu den Hochrisikoansätzen. Menschen werden auf Grundlage ihres individuellen kardiovaskulären Risikos beraten und es werden primär Menschen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko angesprochen.

Auf der zweiten Dimension können Maßnahmen dahingehend unterschieden werden, ob einzelne Individuen und deren Verhalten direkt adressiert werden (Verhaltensprävention) oder indirekt durch eine Veränderung der physischen und sozialen Umgebung der Betroffenen (Verhältnisprävention). Ein Beispiel für letzteres wäre, wenn Lebensmittelhersteller durch steuerliche Maßnahmen Anreize erhalten den Salzgehalt ihrer Produkte zu senken und dies

zu einer salzärmeren Ernährung in der Bevölkerung und in der Folge zu einer Senkung des durchschnittlichen Blutdrucks führt. Maßnahmen der Verhaltens- und Verhältnisprävention unterscheiden sich maßgeblich darin, wie hoch die persönlichen Ressourcen („agencies“) sind, die die einzelnen Betroffenen einsetzen müssen, um von Interventionen zu profitieren (5). Im Falle der Salzsteuer müssen die einzelnen Menschen keine oder kaum eigene Ressourcen einsetzen, um von der Intervention gesundheitlich zu profitieren. Anders verhält es sich mit dem in der vorliegenden Leitlinie adressierten personenzentrierten Ansatz, der der Verhaltensprävention zuzuordnen ist. Auch wenn die Betroffenen Unterstützung durch Ihre Hausärzt*innen oder andere Gesundheitsprofessionelle erfahren, müssen sie selbst persönliche Ressourcen einsetzen: sie müssen Informationen suchen und verarbeiten, Vor- und Nachteile abwägen, entscheiden und diese Entscheidungen im Alltag dauerhaft umsetzen, was wiederum u.a. oft zeitliche und finanzielle Ressourcen erfordert.

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen Maßnahmen sind grundsätzlich effektiv im Hinblick auf gesundheitsbezogene, klinisch relevante Endpunkte wie die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Die Beurteilung des Nutzens und Schadens im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte bildete die zentrale Grundlage für die Formulierung der Empfehlungen und die Graduierung der Empfehlungsstärke. Dennoch hat ein personenzentrierter, verhaltenspräventiver und in einem klinischen Setting angesiedelter Ansatz, wie er in der vorliegenden Leitlinie verfolgt wird, gegenüber Ansätzen, die dem Bereich der Verhältnisprävention zuzuordnen ist, einige grundsätzliche Nachteile:

Maßnahmen der Verhaltensprävention sind häufig weniger kosteneffektiv als Maßnahmen der Verhältnisprävention. Kosten-Effektivitäts-Analysen weisen darauf hin, dass verhältnispräventive Maßnahmen im Allgemeinen wirksamer und auch kosteneffektiver sind als verhaltenspräventive Maßnahmen (6,7).

Maßnahmen der Verhaltensprävention fördern eher die gesundheitliche Ungleichheit. Die These, dass verhaltenspräventive Ansätze zu einer größeren gesundheitlichen Ungleichheit beitragen können, wird auch im Kontext der kardiovaskulären Primärprävention schon geraume Zeit diskutiert (8). Auch für Deutschland ist gut belegt, dass einerseits Menschen in sozioökonomisch benachteiligten Verhältnissen deutlich erhöhte Krankheits- und Sterblichkeitsrisiken aufweisen (9,10). Ebenfalls gut belegt ist anderseits, dass Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status (SES) durch personenzentrierte präventive Angebote wie beispielsweise Gesundheitsuntersuchungen (11) oder der Teilnahme an

verhaltenspräventiven Maßnahmen (12) schlechter erreicht werden als Menschen mit einem mittlerem oder hohem SES. Ob sie die empfohlenen Maßnahmen aufgreifen und mit Erfolg für ihre Gesundheit umsetzen, hängt sehr stark von ihrer sozialen Situation ab. In der Regel nehmen die Verwirklichungschancen mit fallendem sozialem Status ab (13).

Die in der Leitlinie adressierten Maßnahmen erfordern Ressourcen des Gesundheitssystems, in dem eben diese Ressourcen zunehmend knapp werden. Eine Simulationsstudie zeigte, dass die Umsetzung aller Empfehlungen der United States Preventive Services Task Force (USPSTF) zur Primär- und Sekundärprävention in einem für die US-Bevölkerung repräsentativen Panel von 2500 erwachsenen Patient*innen pro Arbeitstag 8,6 h ärztlicher Arbeitszeit (= 131% der verfügbaren Stunden) bedarf (14). In dieser Simulation ist z.B. die Versorgung von Menschen, die ihre Hausärzt*innen wegen akuter Gesundheitsprobleme konsultieren, noch nicht einmal einkalkuliert.

Vor diesem Hintergrund kann ein personenzentrierter, verhaltenspräventiver und in einem klinischen Setting angesiedelter Ansatz, wie er in der vorliegenden Leitlinie verfolgt wird, als ein ergänzender Baustein in einem übergeordneten nationalen Präventionskonzept verstanden werden. Dessen Rückgrat sollten wirksame und effiziente Maßnahmen der Verhältnisprävention sein (5) und einem wie von der WHO geforderten „Health in All Policies“ Ansatz folgen (15). Dies schließt beispielsweise ein, dass die Situation sozial benachteiligter Menschen durch eine soziallagenbezogene Gesundheitsförderung berücksichtiget wird, indem die gesündere Wahl zur leichteren Wahl gemacht wird (16).

2 Zielgruppe, Adressat*innen und Ziel der Leitlinie

Zielgruppe der Leitlinie sind erwachsene Personen, die im Rahmen der kardiovaskulären Primärprävention (d.h. ohne bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) auf hausärztlicher Versorgungsebene beraten bzw. behandelt werden. Die besonderen Belange von Menschen mit Diabetes mellitus, Menschen unterschiedlicher Altersgruppen, Menschen mit Migrationshintergrund und Menschen mit zwei oder mehr chronischen Erkrankungen wurden, soweit möglich, herausgearbeitet und berücksichtigt.

Die Leitlinie adressiert Hausärzt*innen. Sie informiert darüber hinaus auch in anderen Versorgungsbereichen tätige Gesundheitsprofessionelle.

Primäres Ziel der Leitlinie ist die Optimierung von Beratung und Entscheidungsfindung: Patient*innen und Ärzt*innen sollen darin unterstützt werden, gemeinsam und auf

Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu verschiedenen Handlungsoptionen zu entscheiden und dabei die individuellen und subjektiven, behandlungsrelevanten Bedürfnisse und Präferenzen der Patient*innen zu berücksichtigen.

Weitere Zielsetzungen lauten:

Überdiagnostik und Überversorgung bei geringem kardiovaskulärem Risiko vermeiden; Personen mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko identifizieren und gemeinsam mit ihnen Schritte zu dessen Senkung erarbeiten; die Erkrankungs- und Sterberate an kardiovaskulären Erkrankungen senken.

Für die Diagnose und Behandlung einiger wichtiger klinischer Risikofaktoren existieren eigene Leitlinien, auf die wir an dieser Stelle explizit verweisen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Andere relevante Leitlinien

Risikofaktor	Leitlinien
Rauchen	S3-Leitlinie " Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung" AWMF-Register Nr. 076-006 https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/076-006
Diabetes mellitus	S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) „Diabetes mellitus Typ 2", Version 3.0 AWMF-Register nvl-001 https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001
Hypertonie	S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) „Hypertonie", Version 1.0 AWMF-Register nvl-009 https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-009
Vorhofflimmern	S3-Leitlinie Vorhofflimmern Version 1.0 AWMF-Register 019 – 014 https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/019-014#anmeldung
Alkohol	S3 Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen", Version 3.1 AWMF-Register 076/001 https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/076-001
Psychische Störungen	S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) „Unipolare Depression", Version 3.2 AWMF-Register nvl-005 https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005
Adipositas	S3 Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas", Version 5.0 AWMF-Register 050/001

	https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001
Chronische Niereninsuffizienz	S3-Leitlinie, Nicht-dialysepflichtige chronische Nierenkrankheit in der Hausarztpraxis. Version 2.0 AWMF-Register 053 - 048 https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-048

3 Zusammenfassung der Empfehlungen

3.1 Was ist neu?

Gegenüber der Version 1 der Leitlinie haben sich vor allem folgende Punkte geändert:

- Die Leitliniengruppe formulierte erstmals
  - eine Empfehlung zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (siehe Empfehlung 5.2-1).
  - Empfehlungen zum Beratungsanlass (Kardiovaskuläre Risikoberatung – wann und bei wem?) (siehe Kapitel 6). Entsprechende Aussagen waren in der Version 1 nicht als Empfehlungen gekennzeichnet.
  - vor dem Hintergrund Multimorbidität und Polypharmazie vor allem bei älteren Menschen eine Empfehlung zum Absetzen von Statinen (siehe Empfehlung 9.2-6).
- Auf eigene Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der Hypertonie und des Vorhofflimmerns wurde verzichtet und stattdessen auf die NVL Hypertonie (AWMF Registernummer nvl-009) und die S3-Leitlinie Vorhofflimmern (AWMF Registernummer 019 – 014) verwiesen.
- Die in Zusammenarbeit mit einem Patient*innenpanel erstellten Informationen für Patient*innen liegen in verschiedenen Sprachen vor (Türkisch, Russisch, Polnisch, Arabisch und Rumänisch).
- Die Bewertung der Evidenz erfolgte durch GRADE (1). Für alle evidenzbasierten Empfehlungen wurden die Evidenz entsprechend neu bewertet. Vor diesem Hintergrund wurden viele Empfehlungen vom konkreten Wortlaut überarbeitet.

3.2 Übersicht der Empfehlungen (Kurzfassung)

Entscheidungsfindung (Kapitel 5.2)
5.2-1 Entscheidungen zu Maßnahmen der kardiovaskulären Primärprävention sollen gemeinsam mit dem Patienten/der Patientin getroffen werden.
5.2-2 Die partizipative Entscheidungsfindung sollte durch Entscheidungshilfen unterstützt werden.
5.2-3 Nach der Risikoabschätzung mit einem validierten Score [1)] sollte in der hausärztlichen Versorgung für die Beratung und gemeinsame Entscheidungsfindung das arriba Instrument eingesetzt werden. 1) Z.B. arriba, ESC Charts, PROCAM (siehe Empfehlung 7-1b)
Kardiovaskuläre Risikoberatung – Wann und bei wem? (Kapitel 6)
6-1 Eine kardiovaskuläre Risikoberatung soll ab dem Alter von 35 Jahren empfohlen werden: • Menschen mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil • Menschen mit Hinweisen/Anzeichen für hohe psychosoziale Belastungen • Menschen mit niedrigem Bildungsgrad oder sozialer Schichtzugehörigkeit • Wenn anspruchsberechtige Patientinnen es wünschen bzw. eine entsprechende Besorgnis äußern.

6-2 Eine kardiovaskuläre Risikoberatung sollte empfohlen werden:
• Wenn ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren neu festgestellt werden:
  ○ Rauchen
  ○ erhöhte Blutdruckwerte
  ○ erhöhte Lipidwerte
  ○ Typ-2-Diabetes mellitus
  ○ positive Familienanamnese
  ○ erniedrigte eGFR (< 60 ml/min oder nicht altersentsprechende eGFR) und/oder pathologische UACR ≥ Stadium A2
  ○ Adipositas
  ○ Diagnose einer rheumatischen Erkrankung (chronisch entzündliche Erkrankung)
  ○ Gichtanfall
  ○ (geplanter) Beginn einer Behandlung mit Sexualhormonen
  ○ Hinweise auf ausgeprägten Bewegungsmangel
• Ab dem 50. Lebensjahr anlasslos und unabhängig von bekannten Risikofaktoren.

6-3 Eine kardiovaskuläre Risikoberatung sollte bei hohem familiärem Risiko auch zwischen dem 18. und dem 35. Lebensjahr einmalig empfohlen werden.
6-4 Eine erneute Beratung soll empfohlen werden: • Wenn Maßnahmen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos vereinbart wurden. • Wenn sich kardiovaskuläre Risikofaktoren verändert haben. • Bei chronischen Erkrankungen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko • Bei niedrigem sozioökonomischem Status und Risikogruppen für Unterversorgung
6-5 Eine kardiovaskuläre Risikoberatung sollte nicht empfohlen werden: • In palliativen Situationen • Menschen mit deutlich eingeschränkter Lebenserwartung

• Wenn aufgrund von Begleiterkrankungen weder eine Lebensstiländerung noch eine zusätzliche medikamentöse Therapie umsetzbar erscheint bzw. abgelehnt wird.
Schätzung des kardiovaskulären Risikos (Kapitel 7)
7-1 Kardiovaskuläre Risikoscores a) Für die Beratung von Menschen ohne klinisch-manifeste kardiovaskuläre Erkrankung soll das globale, absolute kardiovaskuläre Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall als vorrangige Entscheidungsgrundlage dienen. b) Die individuelle Einschätzung des kardiovaskulären Risikos sollte durch validierte Scores unterstützt werden (z. B. arriba, ESC Charts, PROCAM)
7-2 Von den im Weiteren genannten Risikofaktoren/Risikomarkern sollte routinemäßig keiner zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos erhoben werden: • Koronarer Kalziumscore (CAC) • Intima-Media-Dicke der A.carotis • Albuminurie und eGFR • Hochsensitives CRP • Knöchel-Arm-Index • Lipoprotein(a) • Polygene Risikoscores Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu und begründen diesen Dissens in der Rationale.
7-3 a) Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 soll das kardiovaskuläre Risiko kalkuliert werden. b) Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 sollte bei der Kalkulation des kardiovaskulären Risikos das durchschnittliche HbA1c des letzten Jahres mit einbezogen werden.
7-4 Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 sollte das Mikroalbumin im Urin (Urinschnelltest) nicht routinemäßig bestimmt werden.
7-5 Weil bei Menschen mit Typ 1 DM und Mikroalbuminurie das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Menschen ohne DM etwa 3-fach erhöht ist, soll jährlich die UACR im Urin bestimmt werden. UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin
Nicht-Medikamentöse Maßnahmen (Kapitel 8)
8.1 Erwachsenen sollte im Rahmen der kardiovaskulären Risikoberatung unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos eine Ernährungsweise empfohlen werden, die sich an der mediterranen Ernährung orientiert
8.2-1 körperliche Bewegung a) Erwachsenen soll im Rahmen der kardiovaskulären Risikoberatung unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos eine regelmäßige Bewegung empfohlen werden. Auch ein geringes Maß an regelmäßiger Bewegung ist besser als keine Bewegung. b) Empfohlen wird sich über eine Woche mindestens 150 Minuten mit moderater Intensität oder mindestens 75 Minuten mit starker Intensität zu bewegen. c) Durch mehr Bewegung und spezielle Trainingsformen (z.B. Muskelkräftigung) können zusätzliche gesundheitliche Vorteile erzielt werden.

8.2-2 Sedentäres Verhalten Erwachsenen sollte im Rahmen der kardiovaskulären Risikoberatung unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos empfohlen werden, die im Sitzen verbrachte Zeit (sedentäres Verhalten) so gering wie möglich zu halten. Sitzen durch körperliche Aktivität jeglicher (auch leichter) Intensität zu ersetzen bietet Vorteile für die Gesundheit.
8.3-1 Tabakrauchen Menschen, die rauchen, soll unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos empfohlen werden, das Tabakrauchen vollständig einzustellen.
8.4-1 Alkohol a) Menschen, die Alkohol konsumieren, soll unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos empfohlen werden, keinen oder möglichst wenig Alkohol zu trinken. b) Es sollte nicht empfohlen werden zur Reduktion des koronaren Risikos geringe Mengen Alkohol zu konsumieren.
8.5-1 Nahrungsergänzungsmittel Personen außerhalb einer Schwangerschaft, ohne chronische Erkrankungen und ohne Hinweise auf oder Nachweis eines Mangels a) soll von einer Supplementation von Betacarotin abgeraten werden. b) sollte die Supplementation von Vitamin D und Vitamin E nicht empfohlen werden.
Verhaltensorientierte Beratung (Kapitel 8.6)
8.6-1 Kriterien einer hausärztlichen Beratung zum gesundheitsbezogenen Verhalten (Lebensstil): a) In der Beratung sollen die individuellen Präferenzen, Ressourcen Möglichkeiten und Lebenssituationen der Patient*innen sowie ihre Veränderungsbereitschaft Berücksichtigung finden. b) Das Beratungsgespräch sollte auf einzelne Gesundheitsverhaltensweisen fokussieren, wobei die Auswahl durch die Präferenzen, Ressourcen und Änderungsbereitschaft der Patient*innen bestimmt wird. c) Die Kommunikation soll wertschätzend erfolgen. Eine Stigmatisierung soll dabei vermieden werden. d) Kernelemente einer kurzen motivierenden Beratung sind neben der Erhebung des jeweiligen Gesundheitsverhaltens und der Empfehlung zur Verhaltensänderung vor allem das Angebot von Unterstützung. In der Beratung sollten strukturierte Kurzberatungsansätze (z.B. 3As oder ABC/5As) sowie Elemente der motivierenden Gesprächsführung (z.B. 5Rs) Berücksichtigung finden.
8.6-2 Erwachsenen mit einem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko > 10% oder einem erhöhten altersbezogenen Risiko, die zu einer Umstellung des Ernährungs- und/oder Bewegungsverhalten[1] bereit sind, sollte eine strukturierte und intensive verhaltensorientierte Beratung empfohlen werden.
Medikamentöse Maßnahmen – Cholesterinsenkung (Kapitel 9.1)
9.1-1 Vor Beginn einer Lipid-senkenden Behandlung sollten Ursachen für eine sekundäre Hypercholesterinämie bedacht werden (z.B. Hypothyreose, exzessiver Alkoholkonsum, entgleister Diabetes, Leber- und Nierenerkrankungen, Folgen einer medikamentösen Therapie).

9.1-2 a) Bei einem absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ≥ 20 % in 10 Jahren soll Personen ≤ 75 Jahren eine Statintherapie empfohlen werden. b) Bei einem absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse von 10 bis < 20 % und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko sollte eine Statintherapie empfohlen werden. c) Bei über 75-jährigen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung kann keine Empfehlung für oder gegen eine Statintherapie gegeben werden. Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu und begründen diesen Dissens in der Rationale.
9.1.3 Eine Statin-Behandlung sollte als „Fixdosistherapie“ in einer moderaten Dosierung empfohlen werden. Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu und begründen diesen Dissens in der Rationale.
9.1-4a Muskelschmerzen unter einer Statintherapie sind meist nicht kausal auf die Statine zurückzuführen.
9.1-4b Treten unter einer Statintherapie Muskelbeschwerden auf, soll empfohlen werden: 1. Statin-Auslassversuch, -Wechsel oder Dosisreduktion mit dem Ziel, die Plausibilität eines Zusammenhangs zu prüfen und gegebenenfalls eine tolerierbare Therapieoption zu finden. 2. erneute kardiovaskuläre Beratung und Diskussion alternativer Handlungsoptionen (z.B. Ernährungsumstellung Maßnahmen, zur Blutdrucksenkung).
9.1-5 Wenn der Abbruch einer Statintherapie wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen indiziert ist, kann bei einem kardiovaskulären Risiko ≥20%/10 Jahre eine alternative Medikation mit Ezetimib oder Bempedoinsäure oder Fibraten empfohlen werden. Zur Wirksamkeit der PCSK9-Hemmer* im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte kann bei Menschen in der Primärprävention keine evidenzbasierte Aussage gemacht werden. Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu und begründen diesen Dissens in der Rationale.
9.1-6 a) Menschen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) haben ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Zur Detektion gibt es validierte Kriterien.
b) Erwachsene, die die Simon-Broome-Kriterien für eine mögliche oder definitive familiäre Hypercholesterinämie (FH) erfüllen ODER die einen Punktwert > 5 nach den Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Kriterien haben, sollten zu einer spezialisierten Abklärung einer möglichen familiären Hypercholesterinämie (FH) überwiesen werden.
9.1-7 a) Bei über 75-jährigen sollte das Absetzen einer bereits länger andauernden (> 2 Jahre) primärpräventiven Statintherapie nicht allein aufgrund des Alters empfohlen werden. b) Bei Menschen mit limitierter Lebenserwartung (< 1 Jahr) sollte das Absetzen einer bestehenden Statintherapie empfohlen werden.
Medikamentöse Maßnahmen – Thrombozytenaggregationshemmung (Kapitel 9.2)

a) 9.2-1
Bei einem absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ≥ 20 % in 10 Jahren kann ASS 75-100 mg empfohlen werden.

b) Bei einem absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse < 10 % in 10 Jahren soll ASS nicht eingesetzt werden.

4 Definition und Epidemiologie des Gesundheitsproblems

4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems (I00-I99) sind, wenngleich mit deutlich rückläufiger Tendenz, die häufigste Todesursache in Deutschland. Statistiken zu verschiedenen Todesursachen weisen jedoch eine hohe Anfälligkeit für Verzerrungen auf, was eine Interpretation erschwert (17,18). Zu den wichtigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen die koronare Herzkrankheit, der Herzinfarkt, die symptomatischer periphere arterielle Verschlusskrankheit und der Schlaganfall. An ischämischen Herzkrankheiten sind 2021 über 120.000 Menschen und an sonstigen Formen der Herzkrankheiten über 90.000 Menschen verstorben. Zerebrovaskuläre Krankheiten sind für über 50.000 Todesfälle verantwortlich. Während die absolute Anzahl der Sterbefälle seit Jahren etwa gleichbleibend hoch ist (342.233 in 2011; 340.619 in 2021), sinken die altersstandardisierten Sterbefälle je 100.000 Einwohner*innen kontinuierlich und haben sich zwischen 1998 und 2021 halbiert (656,3 in 1998; 332,3 in 2021) (3).

4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zu den nicht-modifizierbaren (Alter, Geschlecht, genetische Disposition) treten grundsätzlich modifizierbare Risikofaktoren Diese können interagieren. Im Hintergrund wirken als Makrofaktoren bzw. als „Ursachen der Ursachen“ Faktoren, die die Lebensbedingungen der die einzelnen Menschen beschreiben. Diese Faktoren sind einerseits klinischen Interventionen nicht zugänglich, beeinflussen aber maßgeblich die Wirksamkeit von klinischen, verhaltensbezogenen Interventionen.

Die folgende Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Verhaltensbezogene Risikofaktoren

Daten des Robert Koch-Instituts zeigen, dass 28,9 % der Erwachsenen in Deutschland zumindest gelegentlich rauchen, wobei es jedoch deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Unter den Frauen raucht ein deutlich geringerer Anteil regelmäßig als unter den Männern (24,0 % vs. 33,9 %) (19). Bei 19 % der Männer und Frauen liegt eine Adipositas vor (20). Zusätzlich bewegen sich viele Erwachsene in Deutschland wenig: 16,7 % der Frauen und 22,3 % der Männer sitzen mehr als acht Stunden am Tag, 22,6 % der Frauen und 24,3 %

der Männer sitzen mindestens vier Stunden am Tag und sind zudem nicht körperlich aktiv in ihrer Freizeit (21). Des Weiteren erfüllen nur 44,8% der Frauen und 51,2% der Männer die WHO-Empfehlung zur Ausdaueraktivität und üben mäßig anstrengende körperliche Aktivität mindestens 150 Minuten pro Woche aus. Sowohl Frauen als auch Männern werden mit zunehmendem Alter körperlich inaktiver. Bei den 18-29-Jährigen setzen noch 58,9 % der Frauen und 69,3 % der Männer die WHO-Empfehlung zur Ausdaueraktivität, bei den über 65-Jährigen sind es nur noch 33,3 % der Frauen und 42,6 % der Männer (22).

Klinische Risikofaktoren

Fast ein Drittel der Erwachsenen in Deutschland hat einen erhöhten Blutdruck (31,8 %), wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt. Bei den 18-29 Jährigen sind es nur ca. 4 %, während bei fast zwei Drittel der über 65-Jährigen ein Bluthochdruck ärztlich diagnostiziert wurde (23). Die 12-Monats-Prävalenz eines bekannten Diabetes mellitus (Typ 1 und 2, ohne Schwangerschaftsdiabetes) liegt bei den Erwachsenen in Deutschland bei 7,7 %, Frauen (7 %) sind etwas seltener als Männer (8,6 %) betroffen. Die Prävalenz steigt ab dem 45. Lebensjahr sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit dem Alter deutlich an, so dass von den über 65-Jährigen 17,6 % der Frauen und 21,1 % der Männer betroffen sind (24). Zudem haben etwa zwei Drittel aller Erwachsenen ein Gesamtcholesterin über ≥190 mg/dl, wobei auch hier die Prävalenz signifikant mit dem Alter ansteigt, bei Männern von 27,3 % bei den 18-29-Jährigen auf 81,4 % bei den 65-79-Jährigen und bei Frauen von 34,2 % bei den 18-29-Jährigen auf 90,0 % bei den 65-79-Jährigen (25). Bei den Angaben zur altersbezogenen Prävalenz ist wiederum zu berücksichtigen, dass die oberen Normwerte sowohl des HbA1c als auch des Cholesterin mit dem Alter ansteigen. Und für beispielsweise über 80-Jährige können deutlich höhere Blutdruckwerte toleriert werden als für 60-Jährige.

Wichtig ist bereits an dieser Stelle der Hinweis, dass das Überschreiten der Schwellenwerte für einzelne Risikofaktoren wie dem Gesamtcholesterin ohne eine Gesamtschau mehrerer Risikofaktoren in der Regel zu wenig über das kardiovaskuläre Risiko aussagt (26).

Die 12-Monatsprävalenz psychischer Störungen in der europäischen Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 27% und 38% (27). Alle psychische Störungen erhöhen das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (28–33) und eine damit verbundene Übersterblichkeit (32,34–37). Selbst in unterschwelliger Symptomausprägungen führt

emotionaler Stress zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (38–41). Neben direkter negativer Effekte auf das kardiovaskuläre System über psychophysiologische Prozesse (z.B. Inflammation, autonome Dysfunktion) wirken psychische Störungen auch indirekt über Verhaltensweisen (erhöhtes Risiko für bspw. Rauchen, ungesunde Ernährung, körperliche Inaktivität, Adipositas) und Probleme mit der Selbstfürsorge und Non-Adhärenz bspw. bei der Einnahme von Medikamenten und Umsetzung von Lebensstilempfehlungen (38,40). Hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zeigte sich, dass Patienten mit psychischen Störungen von Lebensstilinterventionen profitieren (42) und die erfolgreiche Behandlung psychischer Störung selbst das kardiovaskuläre Risiko reduziert (43–46).

Soziale und umweltbezogene Risikofaktoren

Gesundheit und Gesundheitsverhalten sind auch in Deutschland im hohen Maße durch soziale Einflussfaktoren bestimmt. So liegt die Differenz in der mittleren Lebenserwartung bei Geburt zwischen niedrigster und höchster Einkommensgruppe bei Männern bei 8,6 und bei Frauen bei 4,4 Jahren (10). Das Risiko, im mittleren Lebensalter an einer Koronaren Herzkrankheit oder an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, ist unter Frauen und Männern mit niedrigen Sozialstatus um den Faktor 3 erhöht (47). Ähnliches gilt für viele andere chronische Erkrankungen und Gesundheitsstörungen. Unterschiede finden sich ebenfalls beim Gesundheitsverhalten bzw. Risikofaktoren. Beispielsweise haben unter den 30- bis 64-jährigen Menschen mit niedriger im Vergleich zu solchen mit hoher Bildung ein dreifach erhöhtes Risiko zu rauchen. 30- bis 64-jährige Männer mit niedrigem Sozialstatus haben gegenüber Gleichaltrigen mit hohem Status ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für Adipositas. Bei Frauen liegt dieser Faktor bei 5,2 (47).

Über ein Viertel der in Deutschland lebenden Menschen (28,7 %) hatte im Jahr 2022 einen Migrationshintergrund, d.h. sie selbst oder mindestens ein Elternteil wurden nicht mit deutscher Staatsangehörigkeit geboren (48). Die Datenlage zur Gesundheit von Menschen mit Migrationshintergrund in Deutschland ist insgesamt lückenhaft (49). Verschiedene Arbeiten weisen darauf hin, dass sich die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren von Menschen mit und ohne Migrationshintergrund unterscheidet, wobei die Daten nicht in eine Richtung weisen. So haben Erwachsene mit türkischem Migrationshintergrund häufiger Übergewicht als Erwachsene ohne Migrationshintergrund. Zudem rauchen Frauen und Männer mit türkischem Migrationshintergrund deutlich häufiger oder sind öfter Passivrauch

ausgesetzt als Menschen ohne Migrationshintergrund. Umgekehrt haben Frauen und Männer mit türkischem Migrationshintergrund seltener Bluthochdruck oder erhöhte LDL-Cholesterinwerte (50).

Auch Luftschadstoffe sind ein gut dokumentierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Im Jahr 2021 konnten in Deutschland rund 8 % ischämischer Herzerkrankungen und rund 9 % der Schlaganfälle auf die Feinstaubbelastung zurückgeführt werden (51).

5 Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention

5.1 Schritte der Beratung

Wie hoch ist mein Risiko, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden? Und welche präventiven Maßnahmen sind in meinem Fall angemessen und sinnvoll? Diese Fragen stellen sich Patient*innen, die mit dem Wunsch nach einer Beratung zur Herz-Kreislauf-Vorsorge in die Hausarztpraxis kommen. Donner-Banzhoff et al. haben für die hausärztliche Beratung eine Strategie vorgeschlagen, die sich in sechs Schritte gliedert (52):

1. Aufgabe gemeinsam definieren

Anlass für eine Beratung sind typischerweise die Gesundheitsuntersuchung nach §25 SGB V oder neue erhobene Befunde oder neu aufgetretene Risikofaktoren wie z.B. ein hoher Blutdruck oder Diabetes mellitus Typ2 (siehe Kapitel 6). Auch Diskussionen über präventiv wirksame Medikamente können sinnvoll unterstützt werden. Schließlich ist die Beratung ein sinnvoller Einstieg in die Verhaltensmodifikation.

Zunächst muss klargestellt werden, dass es um eine Entscheidung geht: Wie wird das kardiovaskuläre Risiko eingeschätzt und ob Maßnahmen oder Veränderungen gewünscht sind. Bei jedem Schritt sollte sensibel eingeschätzt werden, wie gut die Inhalte verstanden wurden und wie stark die Beteiligung der Patient*innen ist. Das Gespräch sollte immer die Möglichkeit bieten, dass die Patientinnen sich aktiv einbringen können. Erfahrungsgemäß ist der Wunsch danach groß (siehe Kapitel 5.2).

2. Risiko subjektiv

Laien und medizinisches Personal schenken häufig Messwerten große Aufmerksamkeit. Hier ist jedoch deutlich zu machen, dass es um die Verhütung von Schlaganfällen und Herzinfarkten geht, also fühlbaren, lebensbedrohlichen Krankheits-Ereignissen.

3. Risiko objektiv

Die Schätzung des objektiven Risikos erfolgt durch geeignete Risikoscores (siehe Kapitel 7).

4. Informationen über Präventionsmöglichkeiten

Die möglichen Handlungsoptionen umfassen Nicht-Handeln, nicht-medikamentöse Handlungsoptionen bzw. Lebensstiländerungen (siehe Kapitel 8) und medikamentöse Interventionen oder Kombinationen daraus (siehe Kapitel 9). Die Entscheidungsfindung kann unterstützt werden, wenn Verhaltensänderungen und präventiv wirksame Medikamente in

ihrer Wirksamkeit demonstriert werden. Dafür kann zum Beispiel die Zahl der verhüteten Ereignisse herangezogen werden (siehe Kapitel 5.2, 8 und 9).

5. Bewertung der Möglichkeiten

Ob eine Behandlungsschwelle überschritten wird, ist von individuellen Wertvorstellungen abhängig. Nutzen und Risiken einer Nicht-Intervention müssen offen gegeneinander abgewogen werden. Dabei sind die jeweiligen Präferenzen und Vorstellungen zu berücksichtigen, die erfahrungsgemäß sehr stark variieren. Bei Verhaltensänderungen wird meist eine niedrigere Schwelle angenommen als für Medikamente.

6. Absprache über weiteres Vorgehen

5.2 Entscheidungsfindung

5.2-1 Empfehlung konsensbasiert neu 2024	
Entscheidungen zu Maßnahmen der kardiovaskulären Primärprävention sollen gemeinsam mit dem Patienten/der Patientin getroffen werden.	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Hinweise zur praktischen Umsetzung der Empfehlung

Partizipative Entscheidungsfindung kann in den folgenden Schritten vollzogen werden (angepasst nach (53,54)).

Tabelle 2: Schritte der partizipativen Entscheidungsfindung

Schritte	Erläuterung
1. Einleitung in die partizipative Entscheidungsfindung	Mitteilung durch Ärzt*innen an Patient*innen, dass eine Entscheidung zur kardiovaskulären Prävention getroffen werden soll. Schätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos mit Unterstützung geeigneter Scores (siehe Kapitel 7).
2. Darstellung der Option Abwägen sowie der Diagnose- und Behandlungsoptionen mit Vor- und Nachteilen	In dieser Phase sollen Optionen diskutiert werden und die Präferenzen der Patient*innen miteinbezogen werden. Danach können Wirkung, Vorzüge und Nachteile unterschiedlicher Strategien besprochen werden. Dies kann unter Einsatz entsprechender Entscheidungshilfen (siehe Empfehlungen 5.2-2 und 5.2-3) unterstützt werden.
3. Möglichkeit für weitere Fragen und Entscheidungsfindung	Im Gespräch über die unterschiedlichen Strategien sollen Fragen und Präferenzen der Patient*innen geklärt und gemeinsam Möglichkeiten bewertet werden.
4. Vereinbarungen zur Umsetzung der Entscheidung	Zum Abschluss soll besprochen werden, wie die beschlossenen Diagnose- und Behandlungsoptionen umgesetzt werden. Nachdem eine Strategie gewählt wurde, werden konkrete Maßnahmen zur Umsetzung besprochen (z.B. Ernährungsberatung, Medikamente, Rauchstopp).

Rationale

Bei der partizipativen Entscheidungsfindung (engl.: Shared decision making) werden die Informationen zu den einzelnen Handlungsoptionen von Patient*innen und Ärzt*innen gemeinsam abgewogen und Entscheidungen gemeinsam getroffen. Der Arzt/die Ärztin exploriert dabei die subjektiven behandlungsrelevanten Bedürfnisse und Präferenzen der Patient*innen. Die Patient*innen sollen in die Lage versetzt werden, die Vor- und Nachteile

verschiedener Handlungsoptionen (inklusive des Nicht-Handelns) zu verstehen und auch die Eintrittswahrscheinlichkeiten für mögliche Szenarien zu überblicken.

Partizipative Entscheidungsfindung ist eine Grundhaltung der ärztlichen Tätigkeit und wird als ethischer Imperativ gesehen, welcher das Recht auf Selbstbestimmung der Patient*innen unterstützt (55). Partizipative Entscheidungsfindung ist auch bei kardiovaskulärer Prävention eine geeignete Interaktionsstrategie zwischen Patient*innen und Ärzt*innen. Darauf basierend spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus. Die Leitliniengruppe sieht es dabei nicht als Widerspruch an, dass sich Patient*innen in unterschiedlichem Maße an der Entscheidungsfindung beteiligen (56) bzw. manche Menschen eine aktive Beteiligung nicht immer wünschen oder sich dazu in der Lage fühlen. Wenn Einzelne damit überfordert sind, ist es möglich Angehörige einzubinden (57). Oder Arzt/Ärztin trifft mit expliziter Zustimmung im Sinne von informierter Zustimmung eine Entscheidung, die dem mutmaßlichen Interesse der Betroffenen entspricht (58).

Hintergrund

Die Empfehlung ist konsensbasiert und beschreibt gute klinische Praxis. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, weil nach Einschätzung der Leitliniengruppe insbesondere übergeordnete rechtliche und ethische Prinzipien die Empfehlung begründen (59,60).

5.2-2 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	
Die partizipative Entscheidungsfindung sollte durch Entscheidungshilfen unterstützt werden.	Empfehlungsgrad B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (61,62)	
Wissen (MD 13,27/100 maximalen Punkten [95% KI: 11,32; 15,23])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Richtige Einschätzung von Risiken (RR 2,10 [95% KI: 1,66; 2,66])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Übereinstimmung zwischen informierter Präferenz und Entscheidung (RR 2,06 [95% KI: 1,46; 2,91]):	gering (⊕⊕⊖⊖)
Entscheidungskonflikte (MD = -7,22 [95% KI: -09,12; -5,31])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Umsetzung von SDM/Einbindung der Patientin (SMD 0.94 [95% KI: 0.40, 1.48])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Dauer der Konsultation (SMD -0.06 [95% KI: -0.29; 0.16]: gering (⊕⊖⊖⊖)	gering (⊕⊖⊖⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Rationale

Entscheidungshilfen („patient decision aids“) wurden entwickelt und in die klinische Versorgung integriert, um Individuen Informationen über verfügbare Handlungsoptionen (inklusive Nicht-Handeln), Eintrittswahrscheinlichkeiten und mögliche Ergebnisse darzustellen. Im Gespräch mit Patient*innen ermöglichen Entscheidungshilfen eine anschauliche Darstellung, inwieweit eine Verhaltensveränderung (z.B. Rauchstopp, Einnahme von Antihypertensiva) das kardiovaskuläre Risiko verändern kann. Entscheidungshilfen sollen dabei die Beratung durch Hausärzt*innen mit Hilfe individualisierter und detaillierter Informationen unterstützen, die Beratung jedoch nicht ersetzen (61). Der Wert von Entscheidungshilfen liegt nach Ansicht der Leitliniengruppe darin, dass sie die Patient*innen darin unterstützen, die Informationen zu verstehen und fundierte und wertebasierte Entscheidungen zu treffen, die bestmöglich ihren persönlichen Präferenzen entsprechen. Die Leitliniengruppe sieht gute und belastbare Evidenz, dass Entscheidungshilfen diesen Anspruch grundsätzlich erfüllen können. Da Entscheidungshilfen komplexe Interventionen sind, ist der Nutzen im Einzelfall jedoch immer von einer Vielzahl von Faktoren abhängig.

Hintergrund

Evidenzbasierte Entscheidungshilfen zählen zu den Interventionen, die eine partizipative Entscheidungsfindung unterstützen können. Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden von Entscheidungshilfen im Vergleich zur Standardversorgung bei gesundheitlichen

Entscheidungen wurden im Rahmen der Literaturrecherche verschiedene systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte generisch den Nutzen und Schaden von Entscheidungshilfen und schloss insgesamt 105 Studien mit 31.043 Studienteilnehmenden ein (61). Sie zeigte, dass die Anwendung von Entscheidungshilfen im Vergleich zu einer Standardbehandlung zu

- einer Verbesserung des Wissens (MD 13,27/100 maximalen Punkten [95% KI: 11,32; 15,23]; 52 RCTs; 13.316 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz),
- einer akkurateren Risikoeinschätzung (RR 2,10 [95% KI: 1,66; 2,66]; 17 RCTs; 5.096 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]), sowie zu einer
- höhere Kongruenz zwischen Entscheidungen und Wertvorstellungen der Betroffenen (RR 2,06 [95% KI: 1,46; 2,91]; 10 RCTs; 4.626 Studienteilnehmende; niedrige Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision, Inkonsistenz und Indirektheit]) führen (61).

Eine weitere Übersichtsarbeit evaluierte speziell den Nutzen und Schaden von Entscheidungshilfen, die während der ärztlichen Beratung eingesetzt werden. Sie zeigte

- eine moderate Verbesserung des Wissens (SMD 0,42 [95% KI: 0,30; 0,55]; 14 RCTs; 1.720 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz),
- geringere Entscheidungskonflikte (SMD = -0.33 [95% KI: -0,56; -0,09]; 15 RCTs; 1.940 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]),
- ein deutlich höheres Maß an partizipativer Entscheidungsfindung (SMD 0,94 [95% KI: 0,40; 1,48]; 9 RCTs; 1.520 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]),
- größere Zufriedenheit mit der Beratung (OR 1,78 (95% KI: 1,19; 2,66); keine Bewertung der Evidenz aufgrund fehlender Informationen),
- keine Hinweise, dass die Konsultationen länger dauerten (SMD -0,06 [95% KI: -0.29; 0,16]; 8 RCTs; 1.041 Studienteilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, fehlender Präzision]) (62).

Zwei Übersichtsarbeiten legen zudem nahe, dass partizipative Entscheidungsfindung und der Einsatz von Entscheidungshilfen insbesondere bei sozial benachteiligten Gruppen mit

begrenzter Gesundheitskompetenz nützen kann (63). Entscheidungshilfen können zudem bei Menschen aus Minderheitsgruppen (verschiedene Migrationshintergründe, sexuelle Identitäten etc.) sowohl Entscheidungsqualität als auch die Kommunikation zwischen Ärzt*innen und Patient*innen verbessern (64).

Weitere Übersichtsarbeiten zeigten vergleichbare Ergebnisse in den Versorgungsbereichen der Primärversorgung (65) und Kardiologie (66) und für computergestützte Entscheidungshilfen (67). Eine Einschränkung der Evidenz sieht die Leitliniengruppe dahin gehend, dass es in vielen Studien um einmalige Entscheidungen (z.B. Impfung) und nur teilweise um Entscheidungen ging, die einer dauerhaften Umsetzung (Verhaltensänderung) bedurften.

5.2-3 Empfehlung evidenzbasiert bestätigt 2024	
Nach der Risikoabschätzung mit einem validierten Score[1)] sollte in der hausärztlichen Versorgung für die Beratung und gemeinsame Entscheidungsfindung das arriba Instrument eingesetzt werden. 1) Z.B. arriba, ESC Charts, PROCAM (siehe Empfehlung 7-1b)	Empfehlungsgrad B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (68)	
Partizipation der Patientinnen am und die Zufriedenheit mit dem Entscheidungsprozess (MD: -0,80 [95% KI: -1,23; -0,37])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Wissen (MD: 0.11 [95% KI: -0,01; 0,24])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Umsetzung einer partizipativen Entscheidungsfindung (MD: 1,99 [95% KI: 1,27; 2,71])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Nachträgliches Bedauern der ursprünglichen Entscheidung (MD -3,39 [95% KI: -6,26; -0,53])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens	

Rationale

Das arriba-Instrument (Modul „kardiovaskuläre Prävention“) wurde explizit als Beratungs- und Entscheidungshilfe für die hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention entwickelt (52) und erfüllt zentrale Anforderungen an evidenzbasierte Entscheidungshilfen (69,70). In arriba ist ein validierter Score zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos implementiert (siehe Kapitel 6) (71). Daneben ist es in arriba möglich, ein globales kardiovaskuläres Risiko einzugeben, das mit Hilfe eines anderen Scores (z.B. ESC Charts) ermittelt wurde. Das arriba-Instrument ermöglicht nicht nur die Darstellung des unbehandelten Risikos für Schlaganfall und Herzinfarkt. Es ermöglicht zusätzlich, die Veränderungen des absoluten Risikos (absolute Risikodifferenz) aufzuzeigen, die sich durch medikamentöse oder Lebensstilinterventionen erreichen lassen (52). Durch verschiedene grafische Darstellungsweisen unterstützt arriba in der Kommunikation zwischen Ärzt*in und Patient*in das individuelle und präferenzbasierte Abwägen der verschiedenen Handlungsoptionen. 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*in und Ärzt*in erleichtern soll. Zudem wurde arriba als Entscheidungshilfe in einer RCT evaluiert (68). Der in dieser Studie aufgezeigte Nutzen des arriba-Instrumentes stehen im Einklang mit der oben geschilderten Evidenz zu Entscheidungshilfen.

Das arriba Modul „kardiovaskuläre Prävention“ steht Hausärzt*innen zur kostenlosen Nutzung zur Verfügung (https://arriba-hausarzt.de).

Hintergrund

Zwei der oben genannten Übersichtsarbeiten zu Entscheidungshilfen identifizierten eine deutschsprachige Entscheidungshilfe zur kardiovaskulären Prävention, die im Rahmen eines RCTs in der hausärztlichen Versorgung evaluiert wurde (62,65). Krones et al. evaluierten die Entscheidungshilfe „arriba Herz“ in einer cluster-randomisierten Studie, in der 91 Hausärzt*innen 1132 Patient*innen einschlossen (68). Die teilnehmenden Ärzt*innen der Interventionsgruppe erhielten eine vierstündige Einweisung in die Anwendung der Entscheidungshilfe. Für den primären Endpunkt Partizipation der Patient*innen und Zufriedenheit mit dem Entscheidungsprozess zeigte sich eine Verbesserung (Patient Participation Scale [geringere Werte zeigen höhere Partizipation und Zufriedenheit] MD: -0,80 [95% KI: -1,23; -0,37]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]). Ebenso legt die Studie nahe, dass das Wissen (MD: 0.11 [95% KI: -0,01; 0,24]; sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision]) und die Umsetzung einer partizipativen Entscheidungsfindung (SDM Schritte berichtet MD: 1,99 [95% KI: 1,27; 2,71]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) verbessert werden, während ein nachträgliches (6 Monate) Bedauern der ursprünglichen Entscheidung reduziert wird (MD -3,39 [95% KI: -6,26; -0,53]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]).

6 Kardiovaskuläre Risikoberatung – Wann und bei wem?

In Deutschland ist seit vielen Jahrzehnten die Gesundheitsuntersuchung nach §25 SGB V ab 35 Jahren alle 3 Jahre als Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung etabliert. Dabei stellt sich die Frage: bei welchen Personen ist es ratsam, eine solche Untersuchung aktiv zu bewerben? Wann und bei wem ist darüber hinaus ein Angebot empfehlenswert? Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf verschiedene Szenarien und beinhalten unterschiedliche Empfehlungsstärken. Der Evidenzhintergrund dazu wird am Ende dieses Abschnitts (Seite 35ff) zusammenfassend dargestellt.

6-1 Empfehlung konsensbasiert neu 2024	
Eine kardiovaskuläre Risikoberatung soll ab dem Alter von 35 Jahren empfohlen werden: • Menschen mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil • Menschen mit Hinweisen/Anzeichen für hohe psychosoziale Belastungen • Menschen mit niedrigem Bildungsgrad oder sozialer Schichtzugehörigkeit • Wenn anspruchsberechtigte Patientinnen es wünschen bzw. eine entsprechende Besorgnis äußern.	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Rationale

Laut §25 SGB V, konkretisiert durch die Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (72), haben gesetzlich Krankenversicherte ab dem 35. Lebensjahr Anspruch auf regelmäßige Gesundheitsuntersuchungen, die insbesondere auch der Früherkennung von Herz-Kreislauferkrankungen dienen soll. Ein Teil der Bevölkerung nimmt dieses Angebot aus eigener Initiative in Anspruch bzw. äußert entsprechende Beratungswünsche. Allerdings weisen auch Daten aus Deutschland darauf hin, dass dieses Angebot Menschen mit erhöhten Gesundheitsrisiken, niedrigen Einkommen und Bildungsgrad und erhöhten psychosozialen Belastungen im geringeren Maße erreicht (11). Daher soll besonders diesen Gruppen eine Risikoberatung empfohlen werden.

6-2 Empfehlung konsensbasiert neu 2024	
Eine kardiovaskuläre Risikoberatung sollte empfohlen werden: • Wenn ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren neu festgestellt werden: ○ Rauchen ○ erhöhte Blutdruckwerte ○ erhöhte Lipidwerte ○ Typ-2-Diabetes mellitus ○ positive Familienanamnese ○ erniedrigte eGFR (< 60 ml/min oder nicht altersentsprechende eGFR) und/oder pathologische UACR ≥ Stadium A2 ○ Adipositas ○ Diagnose einer rheumatischen Erkrankung (chronisch entzündliche Erkrankung) ○ Gichtanfall ○ (geplanter) Beginn einer Behandlung mit Sexualhormonen ○ Hinweise auf ausgeprägten Bewegungsmangel • Ab dem 50. Lebensjahr anlasslos und unabhängig von bekannten Risikofaktoren.	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens	

Rationale

Für alle hier genannten Faktoren inklusive dem Alter ist belegt, dass sie das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Menschen mit einem erhöhtem Ausgangsrisiko haben ein stärkeres Potential für einen höheren absoluten Nutzen im Hinblick auf relevante klinische Endpunkte (Hochrisikostrategie) (73). Daher bieten sich diese Risikofaktoren als Auffangkriterien an. Allerdings wirken kardiovaskuläre Risikofaktoren synergistisch (26) und Entscheidungsgrundlage soll das globale, absolute kardiovaskuläre Risiko (siehe Empfehlung 7-1a), woraus hier eine abgeschwächte konsensbasierte Empfehlung resultiert.

6-3 Empfehlung konsensbasiert neu 2024	
Eine kardiovaskuläre Risikoberatung sollte bei hohem familiärem Risiko auch zwischen dem 18. und dem 35. Lebensjahr einmalig empfohlen werden.* *Nach § 25 SGB V und der Gesundheitsuntersuchungsrichtlinie (72) ist eine einmalige Gesundheitsuntersuchung auch in dieser Altersgruppe möglich.	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Rationale

Während das aktuelle kardiovaskuläre Risiko bei jüngeren Erwachsenen in der Regel gering ist, gibt es eine Gruppe, die bereits vor dem 35. Lebensjahr ein deutlich erhöhtes Risiko mit Interventionsbedarf aufweist: solche mit familiärer Hypercholesterinämie oder anderem genetisch determiniertem Hochrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (74,75) Wenn sich hier ein Hinweis aus dem familiären Kontext ergibt, sollte auch schon in jüngerem Alter eine solche Störung erfasst und eine entsprechende Beratung und ggf. Intervention durchgeführt werden (siehe auch Empfehlung 9.2-6). Nach § 25 SGB V und der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (1) ist eine einmalige Gesundheitsuntersuchung auch in dieser Altersgruppe möglich.

6-4 Empfehlung konsensbasiert neu 2024	
Eine **erneute** Beratung soll empfohlen werden: • Wenn Maßnahmen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos vereinbart wurden. • Wenn sich kardiovaskuläre Risikofaktoren verändert haben. • Bei chronischen Erkrankungen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko • Bei niedrigem sozioökonomischem Status und Risikogruppen für Unterversorgung	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Die Empfehlung wiederholter Beratungen erscheint der Leitliniengruppe wie schon in Empfehlung 6-1 vor allem bei Menschen mit hohem kardiovaskulärem Risiko sinnvoll.

Zu unterscheiden ist, ob das komplette Programm der Risikoberatung oder eine fokussierte Nachfolgekonsultation angesetzt wird. Letztere sind sinnvoll und notwendig zur Begleitung eines vereinbarten Veränderungsprozesses und ergibt sich aus dem Stadium der Verhaltensänderung sowie dem Kontrollbedarf nach Ansetzen einer medikamentösen Therapie. Wenn sich ein Risikofaktor aus anderen Gründen ändert – z.B. durch den Wegfall einer Hypertonieursache – sollte sich eine erneute Risikokalkulation anschließen. Bei niedrigem sozioökonomischem Status oder Risikogruppen für Unterversorgung sollten risikoadaptiert Kontrolltermine fest vereinbart werden, damit diese Personengruppe besser erreicht und somit dem negativen sozialen Gradienten entgegen gewirkt werden kann.

6-5 Empfehlung konsensbasiert neu 2024	
Eine kardiovaskuläre Risikoberatung sollte **nicht** empfohlen werden: • In palliativen Situationen • Menschen mit deutlich eingeschränkter Lebenserwartung • Wenn aufgrund von Begleiterkrankungen weder eine Lebensstiländerung noch eine zusätzliche medikamentöse Therapie umsetzbar erscheint bzw. abgelehnt wird.	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens	

Rationale

Den Verzicht auf das Angebot einer kardiovaskulären Risikoberatung sieht die Leitliniengruppe bei Menschen begründet, bei denen aufgrund der Prognose nicht eine Verbesserung der Lebenserwartung, sondern im Wesentlichen die Lebensqualität im Vordergrund steht. Aber auch bei Menschen, bei denen sich deutlich absehbar keine Konsequenzen aus der Beratung ergeben, sollte auf das Angebot der Risikoberatung verzichtet werden, dies auch im Sinne eines sinnvollen Umgangs mit Ressourcen.

Hintergrund

Zu den Fragen, wem, ab welchem Alter, in welchen Situationen bzw. mit welcher Regelmäßigkeit kardiovaskuläre Risikoberatungen angeboten werden sollen, finden sich in internationalen Leitlinien nur teilweise konsistente Empfehlungen, die zudem hinsichtlich Empfehlungsstärke und Evidenzlevel stark variieren (siehe (76) bzw. Evidenzbericht). Einige

Leitlinien empfehlen eine Risikoberatung unabhängig vom Vorliegen einzelner Risikofaktoren ab dem 40. Lebensjahr und beim Vorliegen einzelner Risikofaktoren wie z.B. eines Diabetes mellitus auch früher (77–80). Widersprüchliche Empfehlungen finden sich zu der Frage, ob ein systematisches oder opportunistisches Screening erfolgen soll (80,81).

Zur der Frage, ob regelmäßige Gesundheitsuntersuchungen gegenüber einer Standardversorgung Vorteile im Hinblick auf Mortalität und Morbidität haben, fasste eine systematische Übersichtsarbeit die Ergebnisse von 17 RCTs mit 251 891 Teilnehmenden zusammen (82). Es fanden sich keine belastbaren Hinweise, dass regelmäßige Gesundheitsuntersuchungen, die u.a. auch die Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren beinhalten, einen Einfluss haben auf:

- Gesamtmortalität (RR 1,00 [95% KI: 0,97; 1,03]; 11 RCTs, 233.298 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), die
- kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,05 [95% KI: 0,94; 1,16]; 9 RCTs, 170.227 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz])
- koronare Ereignisse (RR 0,98 [95% KI: 0,94; 1,039; 4 RCTs, 164.881; hohe Qualität der Evidenz) und
- Auftreten eines Schlaganfalls (RR 1,05 (95% KI: 0,95; 1,17); 3 RCTs, 107.421 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]).

Eine weitere Übersichtsarbeit fragte gezielt nach dem Nutzen eines systematischen im Vergleich zu einem opportunistischen oder gar keinem kardiovaskulären Risiko-Assessment bei Menschen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und kam zu vergleichbaren Ergebnissen (83). Es zeigte sich kein Hinweis auf

- Gesamtsterblichkeit (RR 0,98 [95% KI: 0,93; 1,03]; 3 RCTS; 103.571 Studienteilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Publikationsbias, Indirektheit]),
- Auftreten koronarer Ereignisse (RR 1,01 [95% KI: 0,95; 1,07]; 4 RCTS; 110.168 Studienteilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Indirektheit]) oder

- Auftreten eines Schlaganfalls (RR 0,99 [95% KI: 0,90; 1,07]; 2 RCTS; 99.070 Studienteilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Publikationsbias, Indirektheit]).

Es fanden sich Hinweise auf geringfügige Verbesserungen des Gesamtcholesterins und des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks auf Grundlage von Evidenz geringer bzw. sehr geringer Qualität.

Die in den Leitlinien zitierte Literatur lässt vermuten, dass es darüber hinaus keine weitere direkte Evidenz aus kontrollierten Studien zu diesen Fragen gibt (84). Daher wurde auf weitere Recherchen verzichtet.

Die in den Empfehlungen genannten Kriterien sind konsensbasiert und beruhen auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe sowie auf Erwägungen im Zusammenhang mit epidemiologischen Studien. Neben der anlasslosen Untersuchung im Sinne eines opportunistischen Screenings, der Gesundheitsuntersuchung (GU) für Patientinnen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (§25 SGB V), gibt es anlassbezogene Untersuchungen bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, psychische Erkrankungen). Eine kardiovaskuläre Risikoberatung erscheint nach Ansicht der Leitliniengruppe insbesondere in Situationen sinnvoll, in denen es Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gibt.

Da das Alter ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor ist (85), sollte allen Personen unabhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren eine Beratung ab dem 50. Lebensjahr angeboten werden.

Bei bestimmten genetisch determinierten Stoffwechselstörungen besteht bereits im frühen Erwachsenenalter ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (74). So treten bei Erwachsenen mit unbehandelter FH bis zum Alter von 50 Jahren bei 50 Prozent der Männer und bis zum Alter von 60 Jahren bei 30 Prozent der Frauen eine koronare Herzkrankheit (KHK) auf (75).

Solche Personen profitieren von entsprechenden Interventionen (74). Bei entsprechenden Hinweisen aus dem familiären Kontext sollte daher möglichst frühzeitig ein solches Risiko erfasst werden.

Einzelne Risikofaktoren wie eine hohe psychosoziale Belastung, niedriger sozioökonomischer Status und Einkommen, Rauchen und Diabetes mellitus gehen mit einer Erhöhung des

Risikos einher. Menschen, bei denen diese Risikofaktoren vorliegen, sollte eine Risikoberatung bereits ab einem früheren Lebensalter angeboten werden. Als gut etablierte Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gelten neben dem Alter die Hypertonie, ein Diabetes mellitus, erhöhte Lipidwerte und die familiäre Belastung (85).

Weiterhin sind auch ein niedriger Bildungsgrad bzw. die soziale Schichtzugehörigkeit ein wichtiger Marker für ein Gesundheitsrisiko. So liegt die Differenz in der mittleren Lebenserwartung bei Geburt zwischen niedrigster und höchster Einkommensgruppe bei Männern bei 8,6 und bei Frauen bei 4,4 Jahren (10). Das Risiko, im mittleren Lebensalter an einer Koronaren Herzkrankheit oder an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, ist unter Frauen und Männern mit niedrigen Sozialstatus um den Faktor 3 erhöht (47). Unterschiede finden sich ebenfalls beim Gesundheitsverhalten bzw. Risikofaktoren. Beispielsweise haben unter den 30- bis 64-jährigen Menschen mit niedriger im Vergleich zu solchen mit hoher Bildung ein dreifach erhöhtes Risiko zu rauchen. 30- bis 64-jährige Männer mit niedrigem Sozialstatus haben gegenüber Gleichaltrigen mit hohem Status ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für Adipositas. Bei Frauen liegt dieser Faktor bei 5,2 (47).

Eine hohe psychosoziale Belastung geht ebenfalls mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko einher (40) (siehe auch Kapitel 4.2). Die Hinweise auf ein Vorliegen einer solchen Belastung können sehr vielfältig sein und beinhalten gesundheitlich bedenklichen Substanzkonsum (über das Rauchen hinaus), das Vorliegen einer chronischen psychischen Erkrankung (z.B. Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen, funktionelle Störungen [somatische Belastungsstörungen bzw. somatoforme Störungen, dissoziative Störungen mit neurologischen Symptomen] und affektive Störungen), stationäre psychiatrische oder psychosomatische Behandlungen und Suizidversuche in der Anamnese, geringes Einkommen und Abhängigkeit von Sozialhilfe/Bürgergeld, langanhaltende und extreme soziale Belastungen (z.B. Pflege von Angehörigen, chronische familiäre Spannungen, Leben in einer Flüchtlingsunterkunft, soziale Isolation oder Einsamkeit), Vorliegen chronischer Schlafstörungen, fehlende Remission trotz Psychotherapie oder psychiatrischer Behandlung, schwere Belastungen in der Kindheit (z.B. massive Vernachlässigung, Gewalterfahrungen, sexueller Missbrauch, frühe Verluste, Heimunterbringung). Zur Erkennung von psychischen Erkrankungen kann die Anwendung einfacher Screeninginstrumente (bspw. PHQ-2 und GAD-2) hilfreich sein, um Risikopatienten zu identifizieren und mit den Patienten darüber ins

Gespräch zu kommen (86). Dies kann gut im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung erfolgen. Hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zeigte sich, dass Patienten mit psychischen Störungen von Lebensstilinterventionen profitieren (42) und die erfolgreiche Behandlung psychischer Störung selbst das kardiovaskuläre Risiko reduziert (43–46).

Bewegungsmangel und fehlende körperliche Fitness sind ebenfalls mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert und können als entsprechende Hinweise auf ein erhöhtes Risiko interpretiert werden (87–90) (siehe auch Kapitel 8.2).

Ebenfalls haben Menschen mit einer rheumatischen oder anderen entzündlichen Systemerkrankungen (80,91) und Menschen mit Nierenerkrankungen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (92).

Eine wissenschaftlich begründete Empfehlung für Wiederholungsuntersuchungen kann nicht gegeben werden. Während manche Risikofaktoren sich im Lauf der Zeit wesentlich ändern können (Blutdruck, Rauchstopp, Blutzucker), ist die im Moment vorgeschriebene wiederholte Messung von Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyceriden wenig sinnvoll (93). Nach den Gesundheitsuntersuchungsrichtlinie ist einmalig ab dem 18. Lebensjahr und ab dem 35. Lebensjahr alle drei Jahre eine Gesundheitsuntersuchung (GU) möglich (72). Bei Menschen ohne Risikofaktoren bindet eine erneute GU unnötige personelle und finanzielle Ressourcen. Hier sind längere Intervalle zwischen den Untersuchungen möglich. Bei anhaltenden chronischen Erkrankungen wie z.B. Bluthochdruck oder Diabetes mellitus sind abweichend häufigere Kontrollen notwendig, die aber nicht immer eine neue Erfassung aller Risikofaktoren erfordern, sondern in ihren Inhalten in den entsprechenden Leitlinien beschrieben sind.

Es gibt Situationen, in denen eine kardiovaskuläre Risikoberatung wenig zu Verbesserung der Versorgung beitragen kann, unnötig personelle und finanzielle Ressourcen bindet und zu Überversorgung führen kann (94). Ab welchem Alter eine kardiovaskuläre Risikoberatung nicht mehr sinnvoll ist, muss individuell abgewogen werden. Die Evidenz für den Nutzen bestimmter Maßnahmen bei betagten oder hochbetagten Menschen wie z.B. einer Senkung des Blutdrucks (95) oder der Lipide ist gering (96,97). In Empfehlung 6-5 sind Konstellationen beschrieben, bei denen nicht mehr die Lebenserwartung, sondern im Wesentlichen die Lebensqualität im Mittelpunkt steht oder aktuell keinerlei Veränderungsmotivation zu

erwarten ist und damit eine Intervention aktuell frustran erscheint und somit unnötig Ressourcen bindet.

7 Schätzung des kardiovaskulären Risikos

7.1 Kardiovaskuläre Risikoscores

7-1 Empfehlung evidenzbasiert bestätigt 2024	
a) Für die Beratung von Menschen ohne klinisch-manifeste kardiovaskuläre Erkrankung soll das globale, absolute kardiovaskuläre Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall als vorrangige Entscheidungsgrundlage dienen.	Empfehlungsgrad A
b) Die individuelle Einschätzung des kardiovaskulären Risikos sollte durch validierte Scores unterstützt werden (z. B. arriba, ESC Charts, PROCAM)	B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (98)	
Kardiovaskuläre Ereignisse (RR 1,01 [95% KI: 0,95;1,08])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Entscheidungskonflikte (SMD -0,29 [95% KI: -0,57; -0,01])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Angst (SMD (Intervention-Kontrolle) –0,07 [95% KI: -0,27; 0,13]	gering (⊕⊕⊖⊖)
Gesamtcholesterin (-0,1 mmol/l [95% KI:-0,2;0,0])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Systolischer Blutdruck: MD (Intervention-Kontrolle) -2,77 mmHg [95% KI: -4,16;-1,38])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Rauchstopp: RR 1,38 [95% KI: 1,13; 1,69])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Rationale

Die Berücksichtigung des globalen, absoluten kardiovaskulären Risikos als Entscheidungsgrundlage anstelle der Ausprägung einzelner Risikofaktoren oder des relativen Risikos ist in aktuellen Leitlinien weitestgehend unstrittig (76). Die Leitliniengruppe erkennt an, dass der Einsatz entsprechender Risikoscores möglicherweise nicht zu einer klinisch relevanten Verbesserung kardiovaskulärer Risiken oder einer Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führt. Allerdings widerspricht die Grundidee der gemeinsamen Entscheidungsfindung auch dieser Erwartung. Entscheidungen, die sich an den Präferenzen und Wertvorstellungen der Patient*innen orientieren, führen nicht zwangsläufig zu einer Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Anderseits bietet der Einsatz von Scores zur Darstellung des absoluten, globalen Risikos nach Ansicht der Leitliniengruppe mehrere Vorteile. Geht man von der Annahme aus, dass die relativen Effekte präventiver Maßnahmen über verschiedene Risikobereiche ähnlich stark ausgeprägt sind (siehe Kapitel 8 und 9), variiert der absolute Effekt entsprechend stark über die unterschiedlichen Ausgangsrisiken. Eine am

absoluten, globalen Risko orientierte Darstellung erlaubt es also den zu beratenden Personen eher, die Größe des jeweiligen absoluten Nutzens zu verstehen und eine für sie angemessene Entscheidung zu treffen.

Zudem legt die Komplexität der Risikoschätzung aus mehreren Faktoren den Einsatz von Scores nahe. Diese beruhen auf Koeffizienten für die Wirkung von Risikofaktoren, die aus großen Kohortenstudien abgeleitet sind. Die bisher publizierten Risikoformeln 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 (99). Zusammenfassend kommt die Leitliniengruppe zu dem Schluss, dass einerseits das Ergebnis eines Scores immer eine mit Fehlern behaftete grobe Schätzung des kardiovaskulären Risikos darstellt, es aber andererseits an besseren Alternativen für die Entscheidungsfindung fehlt. Vor diesem Hintergrund verzichtet die Leitliniengruppe auf eine Empfehlung zugunsten eines spezifischen Scores, nennt aber beispielhaft verschiedene Scores, die in deutschen Populationen entwickelt und/oder validiert wurden (siehe Tabelle 3):

- In der Entscheidungshilfe arriba (siehe Kapitel 5) ist ein Score zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos implementiert (https://arriba-hausarzt.de/)
- die European SCORE Risk Charts (www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts)
- der PROCAM-Test (www.assmann-stiftung.de/procam-studie)

Hinweise zur praktischen Umsetzung

Tabelle 3: Scores zur Kalkulation des kardiovaskulären Risikos

Risikoscore	arriba Herz	Systematic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2) (SCORE2-OP*)	PROCAM-Test
Ereignis	Herzinfarkt/ Schlaganfall	Kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt/Schlaganfall	Herzinfarkt
Vorhersage-zeitraum	10 Jahre	10 Jahre	10 Jahre
Zielgruppe:	Menschen im Alter von 30-90 Jahre	Menschen im Alter von 40-69 Jahre (SCORE2) bzw. 70-89 Jahre SCORE2OP), nicht für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und für Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz gedacht.	Menschen im Alter von 20-75 Jahre
Prädiktoren	• Alter • Geschlecht	• Alter • Geschlecht	• Alter • Geschlecht

	• Systolischer Blutdruck • Rauchen • Gesamtcholesterin • HDL-Cholesterin • Blutdrucksenkende Medikation (ja/nein) • Diabetes (HbA1C) • Manifeste KHK bei Verwandten 1. Grades	• Systolischer Blutdruck • Raucherstatus • Non-HDL-Cholesterin	• Systolischer Blutdruck • Rauchen • Gesamt- oder LDL-Cholesterin • HDL-Cholesterin • Triglyceride • Diabetes (ja/nein) • Bereits bestehende Angina pectoris • Infarkte bei engen Angehörigen
Risiko-darstellung	Verschiedene Formen der Darstellung des absoluten Risikos als Balkendiagramm, mit Smilies und Kurve, Vergleich zum Durchschnittsrisiko einer Person mit selben Alter und Geschlecht	Risikodarstellung mit Warnfarben (grün, gelb, rot); ältere Menschen erhalten selbst bei optimalen Werten trotz Anpassung der Risikoschwellen Warnfarben (gelb, rot).	Risikodarstellung mit Warnfarben (grün, gelb, rot); ältere Menschen erhalten selbst bei optimalen Werten Warnfarben.
Angaben zur Validierung	c-Statistik: 0,84 basierend auf einer deutschen Studie (71)	c-Statistik: 0,76 basierend auf 6 deutschen Studien (100)	c-Statistik 0,82 basierend auf einer deutschen Studie (101)
Weitere Informationen	https://arriba-hausarzt.de/	www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts	https://www.assmann-stiftung.de/procam-tests/
* Separater Risikoscore für ältere Menschen			

Die Anwenderinnen der Scores müssen sich bestimmter Limitationen bewusst sein:

- Auch wenn es an besseren Alternativen zur Entscheidungsfindung mangelt, so bleibt dennoch das Ergebnis eines Scores immer eine mit Fehlern behaftete Schätzung des kardiovaskulären Risikos.
- Die genannten Scores kalkulieren das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren. Hat ein junger Mensch (< 40 Jahre) bereits mehrere gravierende Risikofaktoren, ist allein aufgrund des Alters das 10-Jahres-Risiko zunächst gering, obwohl das Lebenszeitrisiko

im Vergleich zu anderen Menschen derselben Alters- und Geschlechtsgruppe deutlich erhöht ist (102).

- Während die genannten Scores in nicht-selektierten Populationen das Risiko eher überschätzen, unterschätzen sie in bestimmten Gruppen das Risiko. Hierzu gehören:
    - Menschen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status (103)
    - Menschen mit Migrationshintergrund (104)
    - Menschen, die bereits Medikamente zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erhalten (80)
    - Menschen, die erst kürzlich mit dem Rauchen aufgehört haben (80)
    - Menschen mit Autoimmun- oder anderen entzündlichen Systemerkrankungen (80,91)
    - Menschen mit einer Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) Infektion (80)
    - Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen (105,106)
- Menschen mit Nierenersatztherapie haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wurden in den Studien zur Herleitung und Validierung der Risikoscores aber kaum berücksichtigt (107). Daher können die Scores für diese Gruppe keine gute Vorhersage machen.

Hintergrund

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden der kardiovaskulären Risikoschätzung mittels standardisierter Tools (Risikoscores) bei Menschen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Vergleich zur Standardversorgung wurde als zentrale Evidenzgrundlage ein Cochrane-Review identifiziert und berücksichtigt, das 41 RCTs (194.035 Studienteilnehmende) einschloss (98).

Zusammenfassend legt die Übersichtsarbeit nahe, dass die kardiovaskuläre Risikoschätzung mittels standardisierter Tools im Vergleich zur Standardversorgung zu einer geringfügigen Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren führt. Die Wahrscheinlichkeit für einen Schaden erscheint gering. Die Qualität der Evidenz ist über fast alle Endpunkte gering.

In der Betrachtung der einzelnen Endpunkte zeigte sich, dass die Anwendung von Risikoscores nicht zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt (RR 1,01 [95% KI: 0,95; 1,08]; 3 RCTS; 99.070 Studienteilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, fehlender Präzision]). Es finden sich Hinweise, dass die Anwendung

Entscheidungskonflikte reduziert (SMD (Intervention-Kontrolle) -0,29 [95% KI: -0,57; -0,01]; 4 RCTS; 1.261 Studienteilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Inkonsistenz], aber keine Hinweise, dass die Anwendung zu erhöhter Angst führt (SMD (Intervention-Kontrolle) –0,07 [95% KI: -0,27; 0,13]; 2 RCTS; 290 Studienteilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, fehlende Präzision]). Zudem legt die Übersichtsarbeit nahe, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren geringfügig verbessert werden: Gesamtcholesterin: MD (Intervention-Kontrolle) -0,1 mmol/l [95% KI:-0,2; 0,0]; 12 RCTS; 20.437 Studienteilnehmende; Nachbeobachtung [Median] 1 Jahr; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Inkonsistenz]; Systolischer Blutdruck: MD (Intervention-Kontrolle) -2,77 mmHg [95% KI: -4,16; -1,38]; 16 RCTS; 32.954 Studienteilnehmende; Nachbeobachtung [Median] 1 Jahr, geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Inkonsistenz]; Rauchstopp: RR 1,38 [95% KI: 1,13; 1,69]; 7 RCTS; 4.346 Studienteilnehmende; Nachbeobachtung [Spannweite] 2 Wochen bis 12 Monate; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias].

Für die Initiierung einer Lipid- bzw. Blutdruck-senkenden medikamentösen Therapie liegt zudem indirekte Evidenz vor, dass eine Entscheidung auf Grundlage des absoluten kardiovaskulären Gesamtrisikos mit einer geringeren „number needed to treat“ (NNT) zur Reduktion eines kardiovaskulären Ereignisses einhergeht, als die Entscheidung auf Grundlage der Höhe des Gesamtcholesterins bzw. des Blutdrucks (108,109).

Eine systematische Übersichtsarbeit identifizierte zum Publikationsstand 2013 über 350 Scores zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos, von denen jedoch nur 36% in mindestens einer Stichprobe extern validiert worden waren (85). Die häufigsten berücksichtigten Prädiktoren waren das Rauchen, Alter, systolischer Blutdruck, Diabetes, Gesamt- und HDL-Cholesterin, Geschlecht und die familiäre Belastung. In internationalen Leitlinien werden unterschiedliche Scores empfohlen (76). Systematische Literaturübersichten zeigen für verschiedene Scores grundsätzlich ähnliche, aber über verschiedene Populationen und Studien heterogene Ergebnisse hinsichtlich der Diskriminierung und Validierung (99). Direkte Vergleiche mehrerer Scores sind selten und meist auf einzelne Kohorten beschränkt. Mit der Validierung der Scores sind zudem viele methodische Herausforderungen verbunden, die bisher nur eingeschränkt gelöst werden konnten. So wird betont, dass u.a. Veränderung des kardiovaskulären Risikos über die Zeit Anpassungen der Scores (z.B. Rekalibrierungen) notwendig machen (110,111). Andererseits ist in mehr zeitgenössischen Kohorten der Anteil

derer, die bereits eine medikamentöse Behandlung erhalten, zum Teil sehr hoch. D. h. mit den Daten dieser Kohorten lässt sich streng genommen nicht mehr die Frage nach dem unbehandelten Risiko beantworten, die eigentlich den Ausgangspunkt der Beratung darstellt (111,112).

7.2 Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren

7-2 Empfehlung evidenzbasiert bestätigt 2024		
Von den im Weiteren genannten Risikofaktoren/Risikomarkern sollte routinemäßig keiner zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos erhoben werden: • Koronarer Kalziumscore (CAC) • Intima-Media-Dicke der A.carotis • Albuminurie und eGFR • Hochsensitives CRP • Knöchel-Arm-Index • Lipoprotein(a) • Polygene Risikoscores	Empfehlungsgrad B	Dissens: Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu. Die Begründung findet sich unter dem Empfehlungskasten.
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (113–124) Vergleich: Prädiktives Basismodell mit klassischen Risikofaktoren versus Basismodell + zusätzlichen Prädiktor		
Koronarer Kalziumscore (CAC) Zuwachs c-Statistik 0,036 [95% KI: 0,020 -0,052]	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Intima-Media-Dicke der A.carotis Zuwachs c-Statistik 0.002 (95% KI: nicht berichtet)	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient) Zuwachs c-Statistik 0,0139 [95% KI: 0,0105; 0,0174] eGFR Zuwachs c-Statistik 0,0065 [95% KI: 0,0042; 0,0088]	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Hochsensitives CRP Zuwachs c-Statistik 0,022 [95% KI: 0,004; 0,039]	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)	
Knöchel-Arm-Index Zuwachs c-Statistik 0,02 [95% KI: 0,0; 0,03]	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Lipoprotein(a)	hoch (⊕⊕⊕⊕)	

Zuwachs c-Statistik 0,0016 [95% Ki: 0,0009; 0,0023]		
Polygene Risikoscores Zuwachs c-Statistik Spannweite: -0.030; 0,043	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens		

Rationale

Begründung der Empfehlung: Für keine der genannten Risikofaktoren oder -marker liegt direkte Evidenz aus klinisch kontrollierten Studien vor, dass die systematische Erhebung des Risikofaktors zu einer Verbesserung kritischer Endpunkte führt. Daher stützt sich die Empfehlung auf systematische Literaturübersichten von Studien, die untersuchten, ob die zusätzliche Berücksichtigung der jeweiligen Risikofaktoren bzw. -marker zu einer verbesserten Schätzung des kardiovaskulären Risikos führen (zu den Ergebnissen der für die Leitlinie systematisch recherchierten Literatur siehe Seite 52ff und für methodische Details siehe Anhang auf Seite 208ff). Die DEGAM-Autor*innengruppe erkennt an, dass für den koronaren Kalzium-Score Evidenz vorliegt, dass die zusätzliche Berücksichtigung zu einer verbesserten Risikoprädiktion im Sinne einer besseren Diskriminierung führt.[1] Dies ist eine Voraussetzung jedoch keine Gewähr für einen klinischen relevanten Nutzen, der sich auf	*Dissensdarstellung der DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR:* Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen der oben genannten Empfehlung 7.2 nicht zu und begründen dies wie folgt (Der anschließende Text im Kasten wurden unter den Mandatstragenden der sechs Fachgesellschaften abgestimmt): <u>Lp (a)</u> Eine einmalige Messung des Lipoprotein (a) (Lp(a)) im Erwachsenenalter und ein Kaskadenscreening in Familien mit (sehr) hohem Lp(a) oder sehr früher atherosklerotischer Erkrankungen ist wertvoll. Epidemiologische und genetische Studien unterstützen eine kausale und kontinuierliche Assoziation zwischen der Lp(a) Konzentration und dem

[1] Zur Erläuterung der Kenngrößen der zusätzlichen prognostischen Aussagekraft siehe Seite 168 im Anhang.

Grund der vorliegenden Daten nicht hinreichend beurteilen lässt. Im Falle des CAC-Scores ist jedoch mit der Erhebung auch das höchste Schadenspotential (Strahlenbelastung) verbunden. Für die übrigen Risikomarker ist das Schadenspotential geringer, die Hinweise auf eine mögliche Verbesserung der Risikoprädiktion fallen aber ebenfalls weniger deutlich aus. Die Verbesserung der Diskriminierung ist jeweils sehr gering (Zuwachs der c-Statistik < 0,025). Vor diesem Hintergrund wird eine regelmäßige bzw. systematische Erhebung dieser Risikofaktoren/- marker zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos nicht empfohlen. Liegen Informationen zu weiteren Risikofaktoren bzw. -markern aber bereits vor, ist die Berücksichtigung im Rahmen der Schätzung des kardiovaskulären Risikos möglich (siehe Tabelle 4). Eine konkrete Quantifizierung der Veränderung des kardiovaskulären Risikos ist aber nicht möglich. Gegebenenfalls kann ein Risikoscore herangezogen werden, der den jeweiligen Risikofaktor in der Schätzung berücksichtigt.	kardiovaskulären Risiko. Erhöhtes Lp(a) ist ein Risikofaktor selbst bei sehr niedrigem LDL-Cholesterin (125) <u>Bestimmung eGFR/Albumin im Urin:</u> Im Rahmen einer Metaanalyse aus dem Jahr 2023 von 114 Kohorten an 27,5 Millionen Patienten (126) konnte sehr eindrücklich gezeigt werden, dass sowohl eine reduzierte Nierenfunktion (eGFR) wie auch eine ausgeprägtere Albuminurie mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, inkl. kardiovaskulärer Mortalität, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern assoziiert ist. Damit macht es Sinn, hier auch im Rahmen der kardiovaskulären Risikoevaluation die abgeschätzte Nierenfunktion wie auch Albuminurie zu quantifizieren, um das renale Risiko zu erfassen. Es gibt mittlerweile bei der diabetischen und auch nicht-diabetischen Nephropathie neben der Blutdrucksenkung zahlreiche Medikamente (sGLT2-Inhibitoren, nicht-steroidale Mineralkortikoidrezeptoren oder auch GLP-1 Rezeptoragonisten) (127,128), die eine sinnvolle Therapie zusätzlich bei Albuminurie und eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen der kardiovaskulären Risikoprävention und im

	Rahmen nephrologischer Mitbetreuung für die Patienten darstellen. <u>Carotis-Sonographie / CT-Koronarkalkmessung:</u> Die Carotissonographie und CT-Koronarkalkmessung haben einen Stellenwert in der kardiovaskulären Risikobeurteilung. Die Vorhersage einer KHK kann durch eine Carotis-Sonographie und eine CT-Koronarkalkmessung erhöht werden und die Visualisierung ist ein wichtiges Instrument im Arzt-Patienten-Gespräch (129,130).

Tabelle 4: Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren und -marker

Risikofaktor/-marker	Risikoänderung	Risikoscores, die den jeweiligen Faktor/Marker berücksichtigen
Kalzium-Score > 100*	↑	MESA 10-Year CHD Risk with Coronary Artery Calcification**
Kalzium-Score = 0*	↓	MESA 10-Year CHD Risk with Coronary Artery Calcification**
Familiäre Disposition für frühe kardiovaskuläre Erkrankung	↑	arriba Herz Risikoscore MESA 10-Year CHD Risk with Coronary Artery Calcification** QRISK3***
Niedriger Sozioökonomischer Status	↑	
Migrationshintergrund	↑	
Ethnie (z.B. Schwarze Menschen)	↑	
Chronische Niereninsuffizienz Stadium 3-5	↑	QRISK3***
Schwere psychische Erkrankung	↑	QRISK3***
Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematodes	↑	QRISK3***
*Zahlen basierend auf (131); **Berechnung des koronaren Risikos; ***keine Validierung des Risikoscores in deutschen Kohorten Informationen und Score unter: arriba Herz: www.arriba-hausarzt.de MESA 10-Year CHD Risk with Coronary Artery Calcification: https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx QRISK: www.qrisk.org/index.php		

Hintergrund

Zusammenfassung: Es liegt keine Evidenz aus klinisch kontrollierten Studien zu der Frage vor, ob die routinemäßige Berücksichtigung der genannten Risikofaktoren/-marker zu einer Reduktion der Mortalität oder Morbidität führt. Für die genannten Risikofaktoren/-marker findet sich Evidenz, dass die zusätzliche Betrachtung zu einer verbesserten Risikoeinschätzung[2] führen könnte. Dis gilt vor allem für die Computer-Tomographie gestützte Bestimmung der koronaren Kalziums-Scores. Inwieweit damit ein konkreter klinischer Nutzen einhergeht, lässt sich auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht beurteilen. Zudem ist für diese Untersuchung aber auch Aufwand und Schadenspotential am höchsten.

[2] Zur Erläuterung der Kenngrößen der zusätzlichen prognostischen Aussagekraft siehe Seite 168 im Anhang

Detaillierte Evidenzdarstellung:

Koronarer Kalzium-Score (CAC Score)

Zu der Fragestellung nach dem zusätzlichen prognostischen Nutzen des Koronaren Kalzium-Scores (CAC-Score) wurde ergänzend zu dem in der systematischen Leitlinienübersicht (132) identifizierten Evidenzbericht der USPSTF (113,114) eine weitere systematische Übersichtsarbeit identifiziert und berücksichtigt (115).

Der Evidenzbericht der USPSTF berichtet über alle Studien eine konsistente Verbesserung der Diskriminierung (c-Statistik), die zwischen 0,018 und 0,144 lag. Der Netto-Reklassification-Improvement (NRI)-Index für die Gruppen mit Ereignis lag zwischen 0,119 und 0,333 und zeigte ebenfalls konsistent über alle Studien eine Verbesserung der Re-Klassifizierung. Keine konsistente Verbesserung über alle Studien fand sich beim NRI-Index für die Gruppen ohne Ereignis. Die Werte reichten von -0,041 bis 0,06. In der Darstellung der Ergebnisse wurden zu einigen Kohorten mehrere Analysen und Publikationen berücksichtigt.

Bell et al. schlossen in ihre Analyse die Daten von 6 Kohorten (17.961 Studienteilnehmende) ein. Sie berücksichtigten konsequent nur eine Analyse/Publikation pro Kohorte. Für die Diskriminierung fand sich eine Verbesserung der c-Statistik von 0,036 ([95% KI: 0,020; 0,052]; hohe Qualität der Evidenz). Der Anteil derer, die durch die zusätzliche Berücksichtigung des CAC-Scores korrekt reklassifiziert wurden, variierte in den einzelnen Studien zwischen 0,3 und 1,5 % und der Anteil derer, die falsch reklassifiziert wurden, zwischen 2,0 und 9,6 %. Unter den Studienteilnehmenden, die von einer niedrigen in eine höhere Risikokategorie klassifiziert wurden, hatten zwischen 85,5 % und 96,4 % kein kardiovaskuläres Ereignis während der Nachbeobachtung. Umgekehrt hatten unter den Studienteilnehmenden, die von einer höheren in eine niedrigere Risikokategorie klassifiziert wurden, zwischen 91,4 % bis 99,2 % kein kardiovaskuläres Ereignis.

Intima-Media-Dicke der A. Carotis (CIMT) / Beurteilung von Plaques in der A. Carotis

Zu der Fragestellung nach dem zusätzlichen prognostischen Nutzen der ultraschallgestützten Beurteilung der CIMT und der Plaque der A. Carotis wurden zusätzlich zu den bereits bei der Recherche zur ersten Version der Leitlinie identifizierten Arbeiten (116–118) eine weitere systematische Übersichtsarbeit identifiziert und berücksichtigt (119).

Eine IPD-Meta-Analyse (45.000 Studienteilnehmende, 14 Kohorten) der USE-IMT Initiative berichtete für den Endpunkt MI oder Schlaganfall nur eine geringe Verbesserung der Diskriminierung (Zuwachs der c-Statistik: 0.002), eine minimale Verbesserung der Reklassifizierung über alle Risikogruppen (NRIGesamt: 0,8% [95% KI: 0,1%; 1,6%]) und eine geringe Verbesserung der Reklassifizierung bei Patienten mit zunächst intermediären Risiko (NRIIntermediär: 3,6% [95% KI: 2,7%; 4.6%], hohe Qualität der Evidenz) (116). Es fanden sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Eine weitere Analyse zu dieser Datenbasis fand sehr vergleichbare Ergebnisse, wenn nur Kohorten berücksichtigt wurden, die Menschen mit Diabetes einschlossen (117). Eine zum selben Zeitpunkt publizierte systematische Übersichtsarbeit verzichtete wegen der hohen Heterogenität der Ergebnisse auf eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse, die Differenz in der C-Statistik variierte in 12 Kohorten für die CIMT von 0,01 bis 0,06 (118).

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit schloss Studien aus, die vor 2000 publiziert worden waren bzw. die Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen hatten, ohne dass dies jeweils hinreichend begründet wird. Letzteres führt zu einer Überschätzung der Diskriminierung (84). Eine Beurteilung der klinischen Relevanz ist im Fall der cIMT und der ultraschall-basierten Plaque-Beurteilung der A. Carotis noch schwieriger, da alle berücksichtigten Arbeiten den NRI-Index nicht separat für die Personen mit und ohne Ereignis berichten. Der Zuwachs in der c-Statistik durch die zusätzliche Berücksichtigung der CIMT reichte in den Studien von 0,007 bis 0,05, die NRIGesamt reichte von 0,001 bis 0,28.

Knöchel-Arm-Index (ABI)

Zu der Fragestellung nach dem zusätzlichen prognostischen Nutzen des Knöchel-Arm-Index (ABI) wurde ergänzend zu dem Evidenzbericht der USPSTF (113,114) keine weitere systematische Übersichtsarbeit identifiziert. In dieser Arbeit wurden die Daten von insgesamt 22 Kohorten berücksichtigt. Als zentraler Baustein der Evidenz werden die Ergebnisse einer IPD-Metaanalyse berichtet, die die zusätzliche prognostische Aussagekraft des ABI in Verbindung mit dem Framingham Risk-Score (FRS) anhand der Daten von 18 Kohorten (44.752 Studienteilnehmende) analysierte (120). In der Validierungsstichprobe (11.421 Studienteilnehmende) zeigte sich bei Männern eine geringfügige Zunahme der Diskriminierung (Zuwachs der c-Statistik: 0,013 [95% KI: nicht berichtet]. Bei den Männern mit Ereignis lag die NRI bei 0,026 [95% KI: −0,005; 0,058) und bei Männern ohne Ereignis bei 0,016 [95% KI: 0,004; 0,027). Bei Frauen war die prognostische Aussagekraft des Basismodells

deutlich schlechter. Hier zeigte sich eine Zunahme der Diskriminierung (Zuwachs der c-Statistik: 0,112 [95% KI: nicht berichtet]. Bei den Frauen mit Ereignis lag die NRI bei 0,14 [95% KI: 0,101-0,189] und bei Frauen ohne Ereignis bei -0,059 [95% KI: -0,059; -0,04). Da der Anteil der Personen mit Ereignis in der Primärprävention geringer ist als der Anteil der Personen ohne Ereignis, ist unter den Frauen der Anteil der nicht korrekt reklassifizierten Personen höher als der Anteil der korrekt reklassifizierten Personen. Für Kohorten, die nicht in die IPD-Metaanalyse eingeschlossen waren, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Galsziou et al. (2022) poolten die Daten von 5 der von der USPSTF berücksichtigten Kohortenstudien, darunter auch die Daten der IPD-Metaanalyse, und ermittelten einen gepoolten Schätzer für den Zuwachs der c-Statistik von 0,02 ([95% KI: 0,0; 0,03]; moderate Qualität der Evidenz (Herabstufung wegen Inkonsistenz))

Hoch-sensitives CRP (hsCRP)

Zu der Fragestellung nach dem zusätzlichen prognostischen Nutzen des hoch-sensitiven CRPs (hsCRP) wurde ergänzend zu dem Evidenzbericht der USPSTF (113,114) eine weitere systematische Übersichtsarbeit identifiziert (121). In dem Evidenzbericht der USPSTF wurden die Daten von insgesamt 49 Kohorten berücksichtigt. Als zentraler Baustein der Evidenz werden die Ergebnisse einer IPD-Metaanalyse berichtet, die die zusätzliche prognostische Aussagekraft des hsCRP in Verbindung mit dem Framingham Risk-Score (FRS) anhand der Daten von 54 Kohorten (166.596 Studienteilnehmende) analysierte. Die Analyse zeigte eine minimale Verbesserung der Diskriminierung (Zuwachs c-Statistik: 0,0039 (95% KI: 0,0028; 0,0050), die bei Männern etwas höher war als bei Frauen. Für Personen mit Ereignis zeigte sich eine NRI von 0,0146 [95% KI: 0,0073; 0,0219] und für Personen ohne Ereignis zeigte sich eine NRI von 0,0006 (95% KI: -0,0009; 0.0022). Für Kohorten, die nicht in die IPD-Metaanalyse eingeschlossen waren, zeigten sich stark heterogene und widersprüchliche Ergebnisse.

Antonopoulos et al. berücksichtigten die Daten aus 22 Kohortenstudien (120.256 Studienteilnehmende) und berichten einen gepoolten Effektschätzer für die den Zuwachs der c-Statistik von 0,022 ([95KI: 0,004; 0,0039], sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, mangelnde Präzision und Inkonsistenz] (121).

Albuminurie und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Evidenzbasis: In der Recherche für die 1. Version der Leitlinie wurden nur systematische Arbeiten identifiziert, die untersuchten, ob Albuminurie und eGFR unabhängige Risikomarker für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Es wurden keine jedoch keine Arbeiten identifiziert,

die Angaben zur Änderung der Diskriminierung bzw. der Reklassifizierung machten. Zu der Fragestellung nach dem zusätzlichen prognostischen Nutzen der Albuminurie und eGFR wurde in der aktualisierten Recherche eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert (122). Die IPD-Metaanalyse der Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium berücksichtigt individuelle Patientendaten aus insgesamt 24 Kohortenstudien, davon 19 populationsbasierte Kohorten, 3 Kohorten, die ausschließlich Menschen mit Diabetes und 2 Kohorten, die ausschließlich Menschen mit Niereninsuffizienz einschlossen. Es werden für verschiedene Kombinationen von Endpunkten (kardiovaskuläre Mortalität, koronare Ereignisse, Schlaganfall, Herzinsuffizienz), zusätzliche Risikomarker (eGFR, Albuminurie, Kombination aus beiden) und Populationen (Menschen mit und ohne Diabetes, Menschen mit und ohne Hypertonie) jeweils der Zuwachs der c-Statistik berichtet. Dieser war über alle Analysen gering (< 0,05). Mit einer Ausnahme (Endpunkt Herzinsuffizienz bei Menschen mit Diabetes) ging die alleinige Berücksichtigung entweder der eGFR oder der Albuminurie mit einem sehr geringen Zuwachs der c-Statistik einher (< 0,025). Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität lag der Zuwachs der c-Statistik für die zusätzliche Berücksichtigung der eGFR bei 0,0065 ([95% KI: 0,0042; 0,0088]; 14 Studien; 120.148 Studienteilnehmende) und für die Berücksichtigung einer Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient) bei 0,0139 ([95% KI: 0,0105; 0,0174]; 120.148 Studienteilnehmende). Insgesamt fand sich eine größere Verbesserung der Diskriminierung bei Menschen mit Diabetes und Hypertonie und bei Berücksichtigung der Albuminurie im Vergleich zur eGFR. Die Qualität der Evidenz wurde für alle berichteten Schätzer als moderat beurteilt (84).

<u>Lipoprotein(a)</u>

Evidenzbasis: Zu der Fragestellung nach dem zusätzlichen prognostischen Nutzen des Lipoprotein(a) Bestimmung wurde in der Recherche für die 1. Version der Leitlinie eine IPD-Metaanalyse identifiziert. Das Update dieser Suche erbrachte keine weiteren Treffer.

Die IPD-Metaanalyse der Emerging Risk Factors Collaboration berichtet auf der Datengrundlage von 24 Kohortenstudien (133.502 Studienteilnehmende) einen sehr geringen Zuwachs der c-Statistik (0,0016 [95% Ki: 0,0009; 0,0023]) und eine NRI von 0,05 (95% KI: -0,59; 0,70; hohe Qualität der Evidenz) (123).

<u>Genetische Risikoscores</u>

Evidenzbasis: Zu der Fragestellung nach dem zusätzlichen prognostischen Nutzen genetischer Risikoscores wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert und berücksichtigt (124).

Die Arbeit fasst in einer narrativen Synthese die Ergebnisse von 29 Kohortenstudien zusammen. Der Zugewinn für die c-Statistik reichte von -0.030; 0,043 (moderate Qualität der Evidenz, Herabstufung wegen Inkonsistenz). In 11 Studien fanden sich eine Verbesserung der Diskriminierung und der Reklassifizierung.

7.3 Menschen mit Diabetes mellitus

7-3 Empfehlung evidenzbasiert bestätigt 2024	
a) Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 soll das kardiovaskuläre Risiko kalkuliert werden.	Empfehlungsgrad A
b) Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 sollte bei der Kalkulation des kardiovaskulären Risikos das durchschnittliche HbA1c des letzten Jahres mit einbezogen werden.	B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (133) Vergleich: Prädiktives Modell mit pauschaler Klassifizierung eines Diabetes mellitus als hohes Risiko versus Modell mit Berücksichtigung des Diabetes Status und des HbA1c in der Risikoschätzung	
Frauen: Zuwachs der c-Statistik 0,177 [kein 95% KI berichtet, p < 0,001]	gering (⊕⊕⊖⊖)
Männer: Zuwachs der c-Statistik 0,039 [kein 95% KI berichtet, p = 0,015]	gering (⊕⊕⊖⊖)
Ergebnis Konsensverfahren zu a) Konsens zu b) Konsens	

Rationale

Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Es herrschen jedoch Kontroversen darüber, ob ein Diabetes hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse als KHK-Äquivalent zu werten ist. Das bedeutet: sollten Menschen mit Diabetes mellitus (DM) wie Menschen behandelt werden, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis hatten bzw. bei denen eine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert wurde, oder soll auch für Menschen mit DM das kardiovaskuläre Risiko mittels Risikoscores geschätzt werden? Die Annahme, dass Diabetes ein KHK-Äquivalent sei, stammt aus älteren Kohortenstudien, als Diabetes mellitus Typ 2 oft erst spät entdeckt wurde und die Blutdruckbehandlung nicht optimal war (134,135)

Da keine direkte Evidenz aus klinisch kontrollierten Studien zum Nutzen der kardiovaskulären Risikoschätzung vorliegt, stützt sich die Leitliniengruppe bei diesen Empfehlungen auf indirekte Evidenz aus epidemiologischen Studien. Die Annahme, dass Menschen mit einem Diabetes mellitus grundsätzlich ein vergleichbares Risiko wie Menschen in der Sekundärprävention haben, kann in epidemiologischen Studien nicht überzeugend belegt werden. Die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Diabetes, HbA1c und kardiovaskulärer Sterblichkeit zeigt in epidemiologischen Analysen zudem, dass es eine kontinuierliche Assoziation von HbA1c und Sterblichkeit bis weit in den nicht diabetischen Bereich hinein gibt. Vor diesem Hintergrund erscheint es nicht plausibel, dass

eine Person mit Nüchternblutglukose 125 mg/dl ein normales kardiovaskuläres Risiko hat, während das Risiko einer Person mit Überschreitung der Diabetes-Grenze von 126 mg/dl gleich als Hochrisiko-Person einzuschätzen ist. Vielmehr handelt es sich um ein Kontinuum – das Risiko steigt pro Prozentpunkt HbA1c relativ um 14-18%. Darüber hinaus spielt, wie oben erwähnt, das Alter bei Diagnose eine erhebliche Rolle: während bei jüngeren Menschen mit Diabetes die Diagnose wie auch bereits nur leicht erhöhte HbA1c-Werte mit einem deutlich erhöhten Risiko assoziiert sind, ist die Prognose älterer Menschen bei HbA1c-Werten bis 7,8% gar nicht und bis 8,7% nur leicht beeinträchtigt. Das Risiko divergiert zudem extrem in Abhängigkeit vom Alter der Personen mit Diabetes: in einer großen schwedischen Kohorte war das Risiko für einen kardiovaskulären Tod bei unter 55-Jährigen bereits bei einem HbA1c ≤ 6,9% mehr als verdoppelt – während es bei über 75-Jährigen bis zu einem HbA1c von 7,8% gar nicht und bis zu einem von 8,7% nur sehr gering erhöht war (136). Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass bei Menschen mit Diabetes die Jüngeren ärztlicherseits ein besonderes Augenmerk benötigen – während bei den älteren Menschen bis zu einem HbA1c von 8,7% prognostische Aspekte gegenüber einer symptom-orientierten Vorgehensweise in den Hintergrund gerät.

Wie bei Empfehlung 7-1 verzichtet die Leitliniengruppe auf eine Empfehlung zugunsten eines spezifischen Scores, nennt aber beispielhaft verschiedene Scores, die für Menschen mit Diabetes Typ 2 in deutschen Populationen entwickelt und/oder validiert wurden (siehe Tabelle 3):

- In der Entscheidungshilfe arriba (siehe Kapitel 5 bzw. 7.1) ist ein Score zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos implementiert (https://arriba-hausarzt.de/), der für Menschen mit Diabetes mellitus das HbA1c berücksichtigt.
- SCORE2-Diabetes (137) berücksichtigt als zusätzliche diabetes-spezifische Variablen das Alter zum Zeitpunkt der Diabetes Diagnose, das HbA1c und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR).

Hintergrund

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob Menschen mit Diabetes mellitus (DM), aber ohne bekannten Myokardinfarkt (MI) ein vergleichbares kardiovaskuläres Risiko haben wie

Menschen mit bekanntem MI, aber ohne DM, wurden eine systematische Übersichtsarbeit (138) und 14 weitere Primärstudien (133,139–151) berücksichtigt.

Die systematische Literaturübersicht schloss 13 prognostische Studien mit 45.108 Studienteilnehmenden ein (138). Menschen mit DM aber ohne MI hatten ein 43% geringeres Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden als Personen mit MI, aber ohne DM (OR 0,56, 95% CI 0,53-0,60). Die Ergebnisse über die Studien waren insofern konsistent, als 11 von 13 Studien ein signifikant geringeres Infarktrisiko für Menschen mit DM, aber ohne MI zeigten. Die Autorinnen schlussfolgerten, dass eine individuelle Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Menschen mit DM notwendig sei.

Die im Weiteren berücksichtigten Primärstudien zeigen für die Endpunkte Myokardinfarkt bzw. koronare Ereignisse vergleichbare und konsistente Ergebnisse. Hier finden 8 Studien Hinweise, dass das Risiko für Personen mit DM aber ohne MI niedriger ist als das Risiko von Menschen mit MI aber ohne DM (139,140,144–148,151). Im Hinblick auf den Endpunkt (kardiovaskuläre) Mortalität sind die Ergebnisse weniger konsistent. Hier finden einige Studien Hinweise auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (140,146,149), andere aber nicht (139,143–145,148). Eine wichtige Rolle für die beobachtete Inkonsistenz scheint in der Heterogenität der Gruppe mit Diabetes liegen. So fanden sich in einer Studie Hinweise, dass Menschen mit DM aber ohne MI mit einem HbA1c-Wert ≤ 8% ein geringeres Risiko als Menschen mit MI aber ohne DM haben. Dagegen ist das Risiko von Menschen mit DM aber ohne MI und einem HbA1c-Wert > 8% vergleichbar mit dem von Menschen mit MI aber ohne DM ist (149). Dieses Ergebnis bestätigt eine Studie, die die Daten 4 großer US-amerikanischer Kohortenstudien poolte (151). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ca. 20% der Menschen mit Diabetes ein kardiovaskuläres Risiko haben, das dem von Menschen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung entspricht. Ähnliche Hinweise fanden sich für die Dauer des Diabetes (141,142,147,151) und für eine gewählte medikamentöse Therapie des Diabetes (139,146,151) sowie für eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion (144,146,148). Bezüglich der Qualität der Evidenz der berichteten Ergebnisse ist festzustellen, dass neben der beschriebenen Inkonsistenz die methodische Qualität der berücksichtigten Studien mehrheitlich moderat oder gut zu bewerten ist. Allerdings handelt es sich ausschließlich um Beobachtungsstudien. Unklar ist zudem bei einigen Studien die Übertragbarkeit auf den Anwendungsbereich der Leitlinie. Die Studien unterscheiden zudem mehrheitlich nicht zwischen Menschen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus.

Eine Studie (133)verglich auf Grundlage der Daten zweier RCTs (Women's Health Study, 24.674 Frauen, Physician's Health Study II, 11.280 Männer) die prognostische Aussagekraft dreier Strategien bei der Risikokalkulation:
1) die Berücksichtigung eines DM als KHK-Äquivalent,
2) die Berücksichtigung des DM als binären Term (also: Diabetes vorhanden = Hochrisiko, kein Diabetes nachzuweisen = kein erhöhtes Risiko) neben anderen Risikofaktoren in der Risikoschätzung und
3) die Berücksichtigung des HbA1c-Wertes neben anderen Risikofaktoren in der Risikoschätzung bei Menschen mit DM (133).

Strategie 3 zeigte gegenüber Strategie 1 bei Frauen einen deutlichen Zuwachs der c-Statistik (0,177 [kein 95% KI berichtet, p <0,001]) und eine deutliche Verbesserung der Reklassifikation (NRI: 26,7% [kein 95% KI berichtet, p = 0,001]) und bei Männern einen geringen Zuwachs der c-Statistik (0,039 [kein 95% KI berichtet, p = 0,015]) und eine leichte Verbesserung der Reklassifikation (NRI: 9,2% [kein 95% KI berichtet, p = 0,042]). Bei Frauen zeigte auch bereits die Berücksichtigung des DM als binärer Term eine Verbesserung der Diskriminierung und der Reklassifikation gegenüber der Strategie 1, nicht aber bei Männern.

(geringe Qualität der Evidenz; Herabstufung wegen unklarer Präzision und Indirektheit)

7-4 Empfehlung evidenzbasiert bestätigt 2024	
Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 sollte das Mikroalbumin im Urin (Urinschnelltest) nicht routinemäßig bestimmt werden.	Empfehlungsgrad B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (122) Vergleich: Prädiktives Basismodell mit klassischen Risikofaktoren versus Basismodell + Mikroalbumin zur Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität	
Zuwachs c-Statistik: 0,0024 [95% KI: 0,0011; 0,0056]	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens	

Rationale

Die Berücksichtigung einer Albuminurie durch einen Urinschnelltest verbessert die kardiovaskuläre Risikoprädiktion nur minimal. Die massenweise Anwendung eines Tests mit Kosten von 1,55 € (zudem ist im positiven Fall ein Bestätigungs-Test erforderlich) ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe nicht gerechtfertigt. Aus einem Mikroalbumin-Nachweis ergeben sich zudem keine spezifischen Konsequenzen für die Therapie. Eine optimale Blutdruckdrucksenkung sollte unabhängig von dem Befund einer Mikroalbuminurie empfohlen werden. Zur Beurteilung der Nierenfunktion bei einer eGFR < 60 ml/min ist die Bestimmung der Mikroalbuminurie über einen Urinschnelltest unzureichend und unnötig– die Prädiktion durch die Bestimmung des Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin (UACR) ist dagegen besser (152,153).

Hintergrund

Zu der Fragestellung nach dem zusätzlichen prognostischen Nutzen einer Albuminurie bei Menschen mit Diabetes wurde eine systematische Übersichtsarbeit berücksichtigt (122). Die IPD-Metaanalyse der Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium berücksichtigt individuelle Patientendaten aus insgesamt 24 Kohortenstudien, davon 19 populationsbasierte Kohorten, 3 Kohorten ausschließlich zu Menschen mit Diabetes und 2 Kohorten ausschließlich zu Menschen mit Niereninsuffizienz. Für Menschen mit Diabetes zeigte sich für eine zusätzliche Berücksichtigung des Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin (UACR) zur Vorhersage der kardiovaskulären Mortalität, koronarer Ereignisse und Schlaganfälle jeweils zwar eine Verbesserung der Diskriminierung. Der Zuwachs bei der c-Statistik war aber nur sehr gering (< 0,025). Er betrug für die Vorhersage der kardiovaskulären Mortalität 0,0234 ([95% KI: 0,0166; 0,0302]; 14 Studien; 45.875 Studienteilnehmende), für koronare Ereignisse 0,0086 ([95% KI:0,0043; 0,0129]; 8 Studien; 41.768 Studienteilnehmende) und für Schlagfälle 0,0211 ([95% KI: 0,0166; 0,0302]; 8 Studien; 41.396 Studienteilnehmende). Wurde statt des Albumin-

Kreatinin-Quotienten das Ergebnis eines Urinschnelltestes verwandt, fielen in der Gesamtpopulation der IPD-Metanalyse die Ergebnisse für die zusätzliche Diskriminierung für alle betrachteten Endpunkte schlechter aus (Zuwachs der c-Statistik < 0,005). Der Zuwachs der c-Statistik betrug für die Vorhersage der kardiovaskulären Mortalität 0,0024 ([95% KI: 0,0011; 0,0056]; 6 Studien; 509.628 Studienteilnehmende), für koronare Ereignisse 0,0039 ([95% KI: 0,0012; 0,0066]; 9 Studien; 91.185 Studienteilnehmende) und für Schlagfälle 0,0014 ([95% KI: -0,0004; 0,0031]; 4 Studien; 55.012 Studienteilnehmende). Es liegen allerdings keine Daten speziell für Menschen mit Diabetes vor (moderate Aussagesicherheit der Evidenz; Herabstufung wegen Indirektheit).

Die gleichzeitige zusätzliche Berücksichtigung einer Albuminurie (UACR oder Urinschnelltest) und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zeigte zwar eine stärkere zusätzliche Diskriminierung, allerdings war der Zuwachs der c-Statistik ebenfalls nur sehr gering (<0,025) oder gering (0,025 - <0,05).

7-5 Empfehlung konsensbasiert bestätigt 2024	
Weil bei Menschen mit Typ 1 DM und Mikroalbuminurie das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Menschen ohne DM etwa 3-fach erhöht ist, soll jährlich die UACR im Urin bestimmt werden. UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens	

Rationale

In Übereinstimmung mit anderen Leitlinien (154) bestätigt die Leitliniengruppe die bestehende Empfehlung.

Hintergrund

In verschiedenen Studien wies bei Menschen mit Typ-1-Diabetes eine Mikroalbuminurie auf ein verdreifachtes kardiovaskuläres Risiko hin (155–159).

8 Nicht-Medikamentöse Maßnahmen

Das Kapitel ist folgendermaßen strukturiert: Die Empfehlungen zur Ernährung, Bewegung, Rauchen, Alkohol und Vitaminsupplementation beziehen sich auf den Nutzen und Schaden bestimmter Verhaltensweisen. Die Empfehlungen in 8.6 beziehen sich darauf, wie Hausärzt*innen die Betroffenen angemessen zu Lebensstiländerungen beraten und in der Umsetzung einer Verhaltensweise unterstützen können. Für die medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung der Hypertonie und des Diabetes mellitus und weitere wichtiger klinischer Risikofaktoren verweisen wir auf die entsprechenden Leitlinien (siehe auch Tabelle 1).

8.1 Ernährung

8.1-1 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	
Erwachsenen sollte im Rahmen der kardiovaskulären Risikoberatung unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos eine Ernährungsweise empfohlen werden, die sich an der mediterranen Ernährung orientiert (siehe Tabelle 5).	Empfehlungsgrad B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (160–162)	
Vergleich Ernährungsberatungsprogramm basierend auf einer mediterranen Ernährung versus einer minimalen oder keiner Intervention	
Gesamtmortalität (OR 0,72 [95% KI: 0,56; 0,92])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Mortalität (OR 0,55 [95% KI: 0,39; 0,78])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Nicht-tödliche Herzinfarkte (OR 0,48 [95% KI: 0,36; 0,65])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle (OR 0,65 [95% KI: 0,46; 0,93])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Tabelle 5: Merkmale einer gesunden Ernährungsweise

Merkmale einer mediterranen Ernährung[1,2]	Empfohlenes Ernährungsmuster des DGAC[3]
Wesentliche Nahrungsbestandteile: frisches Obst und Gemüse, auch in Form von natürlichen Obst- und Gemüsesäften; Vollkornprodukte; Hülsenfrüchte und Samen; Fisch/Meeresfrüchte, natives Olivenöl, Oliven, ungesalzene Nüsse; zum Würzen auf Kräuter und Gewürze zurückgreifen statt auf Salz; lokal angebaute, frische und saisonale, unverarbeitete, pflanzenbasierte Lebensmittel *Moderat/gelegentlich/kleine Portionen*: fettreiche Milchprodukte/Käse; Bevorzugung von normalem oder fettarmem Naturjoghurt;	*Wesentliche Bestandteile der Nahrung:* frisches Gemüse und Obst; Vollkornprodukte; Hülsenfrüchte; Nüsse; Nahrungsmittel, die reich an ungesättigten Fettsäuren sind (z.B. Fisch/Meeresfrüchte, native Pflanzenöle, Oliven, ungesalzene Nüsse), fettarme Milchprodukte; Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Ballaststoffen und Kalium *Geringer Verzehr*: rotes und verarbeitetes Fleisch; wenn Fleisch, dann fettarmes Geflügel; raffiniertes Getreide; zuckergesüßte Lebensmittel und Getränke; Nahrungsmittel mit

wenn Fleisch, dann mageres Geflügel statt rotem/fettem Fleisch Möglichst vermeiden: rotes und/oder fettes Fleisch; verarbeitete Fleisch- und Wurstwaren; Sahne, Butter, Margarine; kohlensäurehaltige und/oder gezuckerte Getränke; Backwaren aus raffiniertem Mehl; Pommes frites, Kartoffelchips u.ä.	hohem Gehalt an gesättigten Fettsäuren, Cholesterin und Salz
[1]Eine einheitliche Definition existiert nicht. (163) Die Angaben basieren auf studienübergreifenden Beschreibungen (164,165) und den in der PREDIMED-Studie genannten Ernährungsanweisungen (166). [2]Genannt wird in diesem Kontext auch ein geringer bzw. moderater Weinkonsum (1 Glas zu den Mahlzeiten); zum Thema Alkohol siehe Kapitel 8.4. [3] Charakteristika einer Ernährungsweise, die gemäß den Evidenzsynthesen des US Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC) einen positiven Einfluss auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität hat. (160,167)	

Rationale:

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz als moderat ein, dass Ernährungsprogramme, die auf einer mediterranen Ernährung basieren (siehe Tabelle 5), zu einer Risikoreduktion für die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität und die kardiovaskuläre Morbidität führen (161,162). Die oben genannten Effektschätzer und die zugrunde liegende Evidenz beruht auf RCTs, die vor allem Menschen mit einem erhöhten bzw. hohen kardiovaskulären Risiko (Vorliegen von ≥ 2 kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder kardiovaskulärer Vorerkrankung) einschlossen. Die Leitliniengruppe schätzt weiterhin die Aussagesicherheit der Evidenz auf Basis von Beobachtungsstudien als moderat bis hoch ein, dass ein mediterranes oder ähnliches Ernährungsmuster (siehe Tabelle 5) auch bei gesunden Erwachsenen im mittleren und höheren Alter mit einem reduziertem Risiko für die Gesamtmortalität assoziiert ist (160).

Die Daten geben Hinweise, dass Ernährungsprogramme, die auf einer fettreduzierten bzw. einer fettmodifizierten Ernährung beruhen, weniger oder nicht wirksam sind. Dies ist nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht so zu interpretieren, als dass die Fettzusammensetzung der Ernährung keine Rolle spielen würde. Es bedeutet, dass die alleinige Betonung der Fettzusammensetzung eine geringere bzw. gar keine Wirkung erwarten lässt.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gilt für diese Empfehlung und die in Tabelle 5 genannten allgemeinen Ernährungscharakteristika keine grundsätzliche Einschränkung im Hinblick auf die Geschlechtszugehörigkeit, das Alter, die ethnische Zugehörigkeit und dem Vorliegen einer oder mehrerer häufiger chronischer Erkrankungen. Mögliche bestehende

individuelle Unverträglichkeiten oder Erfordernisse bestehender Komorbiditäten können durch entsprechende Anpassungen (163) Beachtung finden.

Die vorliegenden Hinweise auf den Nutzen und fehlende Hinweise auf einen möglichen Schaden rechtfertigen nach Auffassung der Leitliniengruppe die Empfehlungsstärke.

Hinweis: Zur Beratung hinsichtlich Lebensstiländerungen siehe Kapitel 8.6.

Hintergrund:

Zur Beantwortung der Frage nach dem Nutzen und Schaden spezifischer Ernährungsinterventionen, insbesondere einer mediterranen Ernährung, im Hinblick auf die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko wurden zwei Netzwerk-Metaanalysen (NMA), die verschiedene Ernährungsmuster untereinander vergleichen (161,162), je ein Cochrane Review zum mediterranen Ernährungsmuster (164) und zur Reduktion von gesättigten Fettsäuren (168) und zwei Evidenzsynthesen des Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC) (160,167) berücksichtigt.

Ziel der Arbeit von Karam et al. (2023) war es, die relative Wirksamkeit strukturierter Ernährungsprogramme zur Prävention von Mortalität und schweren kardiovaskulären Ereignissen bei Menschen mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (≥ 2 Risikofaktoren oder kardiovaskuläre Vorerkrankung) zu ermitteln (161). Sie schlossen insgesamt 40 RCTs (35.548 Studienteilnehmende ein). Neun Studien (17.632 Studienteilnehmende) untersuchten eine Primärpräventionspopulation und 31 (17.916 Studienteilnehmende) eine Sekundärpräventionspopulation. Die untersuchten Ernährungsprogramme umfassten ein fettarmes (18 Studien), mediterranes (12 Studien), sehr fettarmes (6 Studien), fett-modifiziertes (4 Studien), kombiniertes fettarmes und natriumarmes Ernährungsprogramm (3 Studien), die Ornish- (3 Studien) und Pritikin-Diät (1 Studie). Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug drei Jahre (Spannweite 0,75–17 Jahre). Für 21 Studien werden Ko-Interventionen berichtet. Diese umfassten Bewegungsübungen (11 Studien), psychosoziale Unterstützung (11 Studien), Rauchentwöhnungsangebote (14 Studien) und medikamentöse lipidsenkende Therapie (2 Studien). Die als Minimalintervention definierte Kontrollintervention variierte zwischen den Studien und umfasste übliche Ernährung oder keine Beratung, Überweisung an den eigenen Arzt, übliche Versorgung, nicht-diätetische Programme oder minimale Ernährungsberatung.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität weist die Netzwerk-Metaanalyse auf der Basis von 37 RCTs, (35.317 Studienteilnehmende) auf einen Nutzen sowohl der Mittelmeerdiät (OR 0,72 [95% KI: 0,56; 0,92]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) als auch einer fettreduzierten Diät (OR 0,84 [95% KI: 0,74; 0.95); moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) hin (161). Die Übersichtsarbeit legt nahe, dass stark fettreduzierte oder kombinierte fett- und salzreduzierte Ernährungsprogramme einen allenfalls geringen oder gar keinen Nutzen haben (moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]). Für eine fettmodifizierte, Ornish- oder Pritikin-Diät ist der Nutzen unklar (geringe bzw. sehr geringe Qualität der Evidenz).
Hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität weist die Netzwerk-Metaanalyse auf der Basis von 29 RCTs, (33.000 Studienteilnehmende) auf einen Nutzen der Mittelmeerdiät hin (OR 0,55, [95% KI: 0,39; 0,78]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) (161). Der Effektschätzer für die fettreduzierte Ernährung zeigt eine numerische, aber nicht-signifikante Risikoreduktion (OR 0,80 [95% KI: 0,6; 1,05], sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit, Inkonsistenz und fehlender Präzision]). Für stark fettreduzierte, fett-modifizierte und kombinierte fett- und salzreduzierte Ernährungsprogramme sowie die Ornish-Diät zeigten sich nur geringe oder keine Vorteile, hauptsächlich basierend auf Daten mit niedriger oder sehr niedriger Aussagekraft der Evidenz.

Für den Endpunkt tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfälle zum letzten Follow-up-Zeitpunkt ergibt die Netzwerk-Metaanalyse basierend auf 20 RCTs (25.186 Studienteilnehmenden) einen relevanten Nutzen lediglich für die Mittelmeerdiät im Vergleich zur Minimalintervention (OR 0,65, [95% KI: 0,46; 0,93], moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]). Für die anderen untersuchten Ernährungsmuster gab es Hinweise auf geringen oder keinen Nutzen, basierend auf Evidenz von überwiegend moderater bis hoher Qualität.
Ein relevanter Nutzen im Sinne der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte basierend auf 26 RTCs (29.009 Studienteilnehmende) ist sowohl für die Mittelmeerdiät (OR 0,48 [95% KI: 0,36; 0,65], moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) als auch für ein fettreduziertes Ernährungsmuster (OR 0,77 [95%-KI: 0,61; 0,96], moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) erkennbar. Andere Ernährungsmuster lassen

geringen oder keinen Nutzen erwarten, wobei die Qualität der Evidenz aus der Netzwerk-Metaanalyse von gering bis hoch reicht.

Im direkten Vergleich zwischen einem fettreduzierten versus einem mediterranen Ernährungsprogramm berichteten Karam et al (2023) für alle hier genannten Endpunkte Hinweise auf eine Unterlegenheit des fettreduzierten Ernährungsprogramms (Gesamtmortalität OR 1,17 [95% KI: 0,94; 1,45], sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Inkonsistenz und fehlender Präzision; kardiovaskuläre Mortalität OR 1,45 [95% KI: 1,06; 1,99], geringe Qualität der Inzidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision]; Inzidenz Herzinfarkte (OR 1,59 [95% KI: 1,24; 2,04], moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]), Inzidenz Schlaganfälle OR 1,51 [95% KI: 1,14; 2,01], moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias])(161).

Ziel der Netzwerk-Metaanalyse von Doundoulakis et al. (2023) war es, die relative Wirksamkeit strukturierter Ernährungsprogramme zur Prävention von Mortalität und schweren kardiovaskulären Ereignissen bei Menschen unabhängig vom bestehenden kardiovaskulären Risiko zu untersuchen (162). Sie schlossen insgesamt 17 RCTs (83.280 Studienteilnehmende) ein. Sechs Studien untersuchten eine Primärpräventionspopulation, neun eine Sekundärpräventionspopulation und zwei Studien eine gemischte Population. Die untersuchten Ernährungsprogramme umfassten fettarme, mediterrane, eiweißreduzierte und salzreduzierte Ernährungsprogramme. Die Spannweite der Nachbeobachtungsdauer betrug 2 bis 8,3 Jahre. Doundoulakis et al. (2023) machten keine Angaben zu Ko-Interventionen. Die als Minimalintervention definierte Kontrollintervention variierte zwischen den Studien und umfasste übliche Ernährung, übliche Versorgung oder minimale Ernährungsberatung.

Bezogen auf die Wirksamkeit einer Mittelmeerdiät sind die für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Inzidenz von nicht-tödlichen Herzinfarkten berichteten Ergebnisse weitgehend konsistent mit denen der NMA von Karam et al. (2023) (161). Während Karam et al. für die Inzidenz von Schlaganfällen ein signifikantes Ergebnis berichten (OR 0,65, [95% KI: 0,46; 0,93])(161), findet sich in der NMA von Doundoulakis et al. (2023) ein numerischer, aber nicht-signifikanter Hinweis auf einen Nutzen der Mittelmeerdiät (RR: 0,82 [95% KI: 0,62; 1;09])(162). Inkonsistenzen zwischen den

beiden NMAs finden sich aber im Hinblick auf die Wirksamkeit einer fettreduzierten Diät und dort vor allem im Hinblick auf die Gesamtmortalität und die Inzidenz von Herzinfarkten. Während Karam et al. (2023) (161) für beide Endpunkte einen Nutzen für die fettreduzierte Diät berichteten, legt die NMA von Doundoulakis et al. (2023) weder für die Gesamtmortalität (RR: 0,99 [95% KI: 0,78; 1;24]) noch für den Herzinfarkt (RR: 0,92[95% KI: 0,72; 1;18]) einen Nutzen nahe (162). Diese Diskrepanz dürfte im Wesentlichen durch die unterschiedliche Berücksichtigung der Daten der Women's Health Initiative (WHI) Dietary Modification Trial (WHIDMT) zu erklären sein. Die Studie schloss insgesamt 48.835 postmenopausale Frauen im Alter von 50–79 Jahren ein, die in einem 40:60 Verhältnis entweder der Interventionsgruppe (Ernährungsberatungsprogramm mit dem Ziel einer Reduzierung der Gesamtfettaufnahme auf 20 % der Gesamtenergie, einer Erhöhung der Gemüse- und Obstaufnahme auf 5 Portionen/Tag und einer Erhöhung der Getreideaufnahme auf 6 Portionen/Tag) oder der Kontrollgruppe (Informationsmaterial) zugeordnet wurden. In der Gesamtkohorte fand sich bezogen auf die Gesamtmortalität kein Hinweis auf einen Nutzen der Intervention (HR 0,99 [95% KI: 0,95; 1,03]). Für die Inzidenz von nicht-tödlichen Herzinfarkten zeigte sich ein numerischer, aber nicht signifikanter Hinweis auf einen möglichen Schaden der Intervention (HR 1,08 [95% KI: 0,98; 1,19]). Karam et al. berücksichtigten ihren Einschlusskriterien folgend nur die Analyseergebnisse für die 1.656 Frauen mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zu Studienbeginn (161).

In beiden NMA besteht die breiteste Datengrundlage aus RCTs für den Vergleich aus Mittelmeerdiät, fettreduzierter Diät und Minimalintervention. Hinsichtlich des GRADE-Kriteriums Indirektheit sind verschiedene potenzielle Quellen für Indirektheit zu berücksichtigen. Einerseits sah das Studienprotokoll in den berücksichtigten Studien teilweise und verschiedene Ko-Interventionen im Interventionsarm vor. Zudem unterschieden sich die Primärstudien im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko zu Studienbeginn (ob die Studien eine Primärpräventionspopulation oder eine Sekundärpräventionspopulation umfassten). Karam et al. (2023) fanden in Sensitivitätsanalysen jedoch keine Hinweise auf eine Effektmodifikation, wenn für das Vorhandensein der Ko-Interventionen kontrolliert wurde (161). Es gab auch keine Hinweise auf variierende Effekte in Abhängigkeit von der Intensität der Intervention oder dem Vorliegen einer kardiovaskulären Vorerkrankung zu Studieneinschluss.

Ein Cochrane-Review von Hooper et al. (2020) untersuchte die Wirksamkeit einer Reduzierung der Aufnahme gesättigter Fettsäuren und deren Ersatz durch Kohlenhydrate, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA), einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFA) und/oder Proteine auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Morbidität (168). Eingeschlossen wurden insgesamt 15 RCTs (59.000 Studienteilnehmende). Acht Studien untersuchten eine Primärpräventionspopulation, sechs eine Sekundärpräventionspopulation und eine Studie eine gemischte Population. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 4,7 Jahre (Spannweite 2-8 Jahre).

Die Übersichtsarbeit legt nahe, dass die Reduktion des Anteils gesättigter Fettsäuren das Risiko für die kardiovaskuläre Endpunkte meist nicht relevant ändert (Gesamtmortalität (RR 0,96 [95% KI: 0,90; 1,03], 12 RCTs; 55.858 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen mangelnder Präzision]); kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,94 [95% KI: 0,78; 1,13], 11 RCTs; 53.421 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen mangelnder Präzision]); Inzidenz tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkte (RR 0,90 [95% KI: 0,80; 1,01], 11 RCTs; 53.167 Studienteilnehmende; sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Publikationsbias und mangelnder Präzision]); Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle (RR 0,92 [95% KI: 0,68; 1,25], 7 RCTs; 50.952 Studienteilnehmende; sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und mangelnder Präzision]). Einen signifikanten Hinweis auf einen Nutzen gab es allein beim Endpunkt kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse (RR 0,79 [95% KI: 0,66; 0,93], 12 RCTs; 53.330 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Publikationsbias]).

Ein weiteres Cochrane Review von Rees et al. (2019) untersuchte die Wirksamkeit einer Mittelmeerdiät für die primäre und sekundäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen und Risikofaktoren (164). Identifiziert wurden insgesamt 30 RCTs (Recherchedatum 2018), wobei nur vier der identifizierten RCTs Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten machen (Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, Inzidenz von Herzinfarkten und Schlaganfällen, Lebensqualität). Alle vier Studien sind in den später publizierten NMAs berücksichtigt.

Eine Evidenzsynthese von Boushey et al. (2020) untersuchte für das Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC) den Zusammenhang zwischen Ernährungsmustern und der Gesamtmortalität (160); die Ergebnisse werden ausschließlich qualitativ zusammengefasst.

Das DGAC schätzt die vorliegende Evidenz als konsistent und stark ein, dass bei Erwachsenen im mittleren und höherem Alter solche Ernährungsmuster mit einem verringerten Sterblichkeitsrisiko assoziiert sind, die sich durch den vermehrten Verzehr von Gemüse, Obst, Hülsenfrüchte, Nüsse, Vollkornprodukte, ungesättigte Pflanzenöle sowie Fisch, mageres Fleisch oder Geflügel (sofern Fleisch enthalten) auszeichnen. Diese Ernährungsmuster waren in der Regel ebenfalls durch einen verminderten Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch, fettreichen Milchprodukten und raffinierten Kohlenhydraten oder Süßigkeiten charakterisiert (160).

Zur Frage nach dem Zusammenhang zwischen Ernährungsmustern und der Gesamtmortalität schlossen Boushey et al. (2020) insgesamt 141 prospektive Kohortenstudien ein, darunter ein RCT und 140 Beobachtungsstudien, die zwischen 2000-2019 publiziert worden waren (160). Die Stichprobengröße variierte zwischen 161 bis 451.256. Die Studienteilnehmenden waren meist gesunde Erwachsene im mittleren oder höheren Alter. Die überwiegende Mehrheit der Studien schloss sowohl Männer als auch Frauen ein und untersuchten den Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten und Gesamtmortalität in kombinierten und/oder stratifizierten Analysen für Männer und Frauen. Obwohl die Studien häufig nicht für die ethnische Zugehörigkeit adjustierten, ging das DGAC von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit aus. Sie schätzten jedoch die Datenlage für Menschen ≤ 30 Jahre als unzureichend ein.

Boushey et al (2020) berichteten, dass die in den Studien untersuchten Ernährungsmuster durch eine Vielfalt unterschiedlicher Kombinationen von Nahrungsmitteln und Getränken gekennzeichnet sind. Dennoch identifizierten sie studienübergreifend schützende Ernährungsmuster: Ein höherer Verzehr von Gemüse, Hülsenfrüchten, Obst, Nüssen, Vollkornprodukten, Fisch und Nahrungsmitteln reich an ungesättigten Fettsäuren (explizit häufig benannt Olivenöl) war konsistent mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko verbunden. Ein verringertes Sterblichkeitsrisiko wurde auch in einigen Studien in Verbindung mit Ernährungsmustern beobachtet, in denen auf tierische Bestandteile weitgehend oder gänzlich verzichtet wurde (vegetarische bzw. vegane Ernährungsmuster). Obwohl die Ergebnisse nach Einschätzung des DGAC weniger konsistent waren, sah es Hinweise auf eine reduzierte Gesamtsterblichkeit

- wenn in Ernährungsmustern, die Fleischkonsum vorsahen, der Konsum von rotem und verarbeiteten Fleisch geringer war als von weißem Fleisch
- wenn Nahrungsmittel mit einem niedrigen Fettgehalt gegenüber Nahrungsmitteln mit einem höheren Fettgehalt bevorzugt und
- der Verzehr raffinierter Kohlenhydrate und gesüßter Lebensmittel reduziert wurde.

Das DGAC sah trotz der Variabilität zwischen den Ernährungsmustern zudem konsistente Hinweise, dass eine Einhaltung von Ernährungsmustern mit gängigen Bezeichnungen wie „mediterran“, „Index für gesunde Ernährung“, „DASH“-Scores oder „pflanzlich“ mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko assoziiert waren.

Zudem schätzt das DGAC die vorliegende Evidenz als konsistent und stark ein, dass Ernährungsmuster, die mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen, charakterisiert sind durch einen höheren Verzehr von Gemüse, Obst, Vollkornprodukten, fettarmen Milchprodukten und Meeresfrüchten sowie einen geringeren Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch, Produkten aus raffiniertem Getreide sowie mit Zucker gesüßten Lebensmitteln (167,169).

8.2 Körperliche Bewegung und sedentäres Verhalten

8.2-1 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	
a) Erwachsenen soll im Rahmen der kardiovaskulären Risikoberatung unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos eine regelmäßige Bewegung empfohlen werden. Auch ein geringes Maß an regelmäßiger Bewegung ist besser als keine Bewegung. b) Empfohlen wird sich über eine Woche mindestens 150 Minuten mit moderater Intensität oder mindestens 75 Minuten mit starker Intensität zu bewegen. c) Durch mehr Bewegung und spezielle Trainingsformen (z.B. Muskelkräftigung) können zusätzliche gesundheitliche Vorteile erzielt werden.	Empfehlungsgrad A
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (88,170–184)	
Gesamtmortalität	
Leichte körperliche Aktivität vs sedentäres Verhalten (Spannweite HR: 0,80 bis 0,88 [Spannweite KI: 0,73 bis 0,92])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Höhere körperliche Aktivität (2000 MET min/Woche) vs geringere körperliche Aktivität (750 MET† min/Woche) (HR 0,82 [95% KI: 0,81; 0,84])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Zweithöchst körperlich aktives vs geringstes Quartil (HR 0,48 [95% KI: 0,43; 0,54])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Dritthöchst körperlich aktives vs geringstes Quartil (HR 0,34 [95% KI: 0,26; 0,45])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Vierthöchst körperlich aktives vs geringstes Quartil (HR 0,27 [95% KI: 0,23; 0,32])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität* bei Frauen mit normalem HDL-C (HR 1,37 [95% KI: 1,16; 1,61])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität* bei Frauen mit niedrigem HDL-C (HR 1,65 [95% KI: 1,37; 1,98])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität* bei Menschen, die rauchen (HR 0,71 [95% KI: 0,62; 0,81])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität* (HR 0,71 [95% KI: 0,57; 0,87])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität - nur Krafttraining* (HR 0,80 [95% KI: 0,70; 0,91])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Mortalität	
Höhere körperliche Aktivität (2000 MET min/Woche) vs geringere körperliche Aktivität (750 MET min/Woche) (HR 0,81 [95% KI: 0,77; 0,85])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität* bei Frauen mit HDL-C im Normalbereich (HR 1,11 [95% KI: 0,82; 1,52])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität* bei Frauen mit niedrigem HDL-C (HR 1,63 [95% KI: 1,16; 2,27])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität* bei Menschen, die rauchen (HR 0,54 [95% KI: 0,39; 0,76])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Einhalten vs Nicht-Einhalten der Empfehlungen zur körperlichen Aktivität* (HR 0,88 [95% KI: 0,71; 1,08])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Ereignisse	

Ischämische Herzerkrankung: studienspezifische moderate vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,84 [95% KI: 0,79; 0,89])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Ischämische Herzerkrankung: studienspezifische hohe vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,77 [95% KI: 0,70; 0,89])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Ischämische Herzerkrankung: studienspezifische sehr hohe vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,75 [95% KI: 0,70; 0,81])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Apoplex: studienspezifische moderate vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,84 [95% KI: 0,78; 0,92])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Apoplex: studienspezifische hohe vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,81 [95% KI: 0,69; 0,94])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Apoplex: studienspezifische sehr hohe vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,74 [95% KI: 0,66; 0,81])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Kardiovaskuläre Erkrankungen (Infarkt, Apoplex, Herzversagen): studienspezifische niedrige körperliche Aktivität vs Inaktivität (RR 0,89 [95% KI: 0,82; 0,98])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Kardiovaskuläre Erkrankungen (Infarkt, Apoplex, Herzversagen): studienspezifische moderate körperliche Aktivität vs Inaktivität (RR 0,79 [95% KI: 0,69; 0,89])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Kardiovaskuläre Erkrankungen (Infarkt, Apoplex, Herzversagen): studienspezifische hohe körperliche Aktivität vs Inaktivität (RR 0,75 [95% KI: 0,64; 0,87])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Koronare Herzerkrankung: Gehen (walking) pro zusätzlichen Verbrauch von 8 MET Stunden pro Woche (RR 0,81 [95% KI: 0,77; 0,86])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Weitere Evidenz siehe Tabelle 6	
†MET: metabolischen Äquivalent (Einheit für den Vergleich des Energieverbrauchs im Ruhezustand mit verschiedenen Bewegungsaktivitäten; für alltagsrelevante Beispiele siehe Tabelle 15 im Anhang); *WHO Empfehlungen von 2010 (185): mind. 150 min aerobe körperliche Aktivität mit moderater Intensität oder 75 min mit starker Intensität; Krafttraining 2x pro Woche.	
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Rationale:
Die oben zitierten Effekte beruhen weitestgehend auf hochwertigen Kohortenstudien und nicht auf RCTs. Sie sind konsistent, über lange Zeiträume nachweisbar und zeigen eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit erheblichen Effektstärken. Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz als moderat ein, dass Bewegung von mindestens 150 Minuten mit moderater Intensität oder mindestens 75 Minuten mit starker Intensität pro Woche das Risiko für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu einem geringeren Maß an Bewegung vermindert. Ebenso schätzt die Leitliniengruppe die Aussagesicherheit der Evidenz als moderat ein, dass leichte körperliche Bewegung im Vergleich zu sedentärem Verhalten das Risiko der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse verringert. Während die Evidenz deutlich die Vorteile von mindestens 150 Minuten mit moderater Intensität oder mindesten 75 Minuten mit starker Intensität pro Woche aufzeigt, weist sie auch darauf hin, dass jedes Maß an körperlicher Bewegung besser ist als gar keine Bewegung. Bewegung wird

hierbei nicht mit Sport gleichgesetzt, sondern kann auch alltagsnahe sein, z.B. Treppen steigen anstelle von Rolltreppe oder eine Haltestelle vorher aussteigen und den Rest gehen.

Für den Endpunkt Lebensqualität kann keine generelle Aussage zu Nutzen oder Schaden getroffen werden, zumal die Leitliniengruppe die Aussagekraft der Evidenz als gering einschätzt. Das Risiko unerwünschter Ereignisse durch Befolgung der o.g. Empfehlung wird jedoch ebenfalls als gering erachtet, vor allem in Anbetracht der geringen Qualität der Evidenz und ihrer Fokussierung auf längere Laufstrecken oder rasche Erhöhung der diesbezüglichen Trainingsintensität.

Um die Vielfalt der Evidenz übersichtlicher darzustellen, sind mit der Empfehlung nur die für diese zentralen Metaanalysen dargestellt. Zusätzliche Ergebnisse der Evidenzrecherche aus neun weiteren Metaanalysen sowie die Evidenz für Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sind in Tabelle 6 zu finden.

Die Heterogenität der Messung und der Kategorisierung von körperlicher Bewegung in den Studien (Art der Bewegung und Intensität, siehe Evidenzbericht für eine Übersicht) führte dazu, dass keine genaue Differenzierung möglich war und deshalb eine moderate bzw. starke Intensität empfohlen wird. Zu moderater Bewegung zählen hierbei in der Regel körperliche Aktivitäten, die auf einer Skala von 0 bis 10 etwa bei 5 oder 6 der persönlichen Leistungsfähigkeit liegen. Körperliche Bewegung mit starker Intensität entspricht auf dieser Skala in der Regel einer 7 oder 8. Zeitangaben in Verbindung mit einer Angabe der Intensität (moderat oder stark) können Patient*innen als Orientierungshilfen dienen. Auch Schrittzähler können nach Auffassung der Leitliniengruppe eine sinnvolle Orientierung bieten. Mehr Bewegung kann zudem in Bezug auf den Umweltschutz (Stichwort Planetary Health) sinnvoll sein, z.B. Radfahren anstelle von Autofahren.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gilt für diese Empfehlung keine grundsätzliche Einschränkung im Hinblick auf die Geschlechtszugehörigkeit, das Alter, die ethnische Zugehörigkeit und das Vorliegen einer oder mehrerer häufiger chronischer Erkrankungen. Sturzverletzungen bei Menschen ab 65 Jahren wurden in Metaanalysen von RCTs untersucht und zeigten eine signifikante Reduzierung von Verletzungen durch Bewegungsinterventionen verschiedener Art. Die Metaanalysen hierzu wurden in den Evidenzbericht aufgenommen, bilden aber in Bezug auf kardiovaskuläre Prävention keine eigene Empfehlung.

Hinweis: Zur Beratung hinsichtlich Lebensstiländerungen siehe Kapitel 8.6.

Hintergrund

Die Empfehlung zu Bewegung beruht vorwiegend auf Metaanalysen großer prospektiver Kohortenstudien, weshalb auf ein mögliches Verzerrungspotential verwiesen wird. Eine Ausnahme ist hier die Evidenz zum Einfluss von Bewegung auf Lebensqualität, der vorwiegend randomisiert kontrollierte Studien zu Grunde liegen. Achtzehn Metaanalysen untersuchten den Zusammenhang von körperlicher Bewegung (Dauer, Intensität) und Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse. Geschlecht, Alter und chronische Erkrankungen wurden in der Recherche berücksichtigt, wobei es hier keine hinreichende Evidenz für gesonderte Empfehlungen gab.

Die Empfehlung beruht auf folgenden Ergebnissen und Überlegungen:

1) Drei Metaanalysen zeigten, dass die Einhaltung der körperlichen Bewegungsleitlinien der WHO von 2010 (185); mindestens 150 min pro Woche Bewegung mit moderater Intensität oder mindestens 75 min pro Woche mit hoher Intensität) sowohl die Gesamtmortalität als auch kardiovaskuläre Mortalität positiv beeinflusst (170–172).

2) Vier weitere Metaanalysen zeigten, dass eine deutlich höhere körperliche Aktivität die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskuläre Inzidenz weiter verringern kann, da eine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht: Blond et al. (2019) analysierten Daten aus 48 prospektiven Kohortenstudien und stellten fest, dass bei Personen, die 600 min Bewegung mit moderater Intensität absolvierten (entspricht 2000 MET min pro Woche; (173)), im Vergleich zu Personen, die 225 min Bewegung mit moderater Intensität absolvierten (750 MET min pro Woche), eine signifikante Reduktion des Risikos für Gesamtmortalität zu verzeichnen war (174). Ekelund et al. (2019) verglichen die Bewegungsdauer (kategorisiert in vier Quartile) aus acht prospektiven Kohortenstudien (88). Insbesondere bei einer jeweils moderat-starken Bewegungsintensität hatten Personen mit der längsten Dauer (Median 38 min pro Tag) im Vergleich zum Quartil mit der kürzesten Bewegungsdauer (Median 1.5 min pro Tag) ein signifikant geringeres Risiko der Gesamtmortalität. Kyu et al. (2016) schlossen 174 prospektive Kohorten Studien ein und verglichen drei Gruppen körperlicher Bewegungsintensität (600-3999 MET min pro Woche; 4000-7999 MET min pro Woche; ≤8000 MET min pro Woche) mit jeweils einer Referenzgruppe von <600 MET min pro Woche (175). Mehr Bewegung war hier mit einem signifikant geringeren Risiko für Schlaganfall und ischämischer Herzerkrankung verbunden.

Wahid et al. (2016) untersuchten 36 prospektive Kohortenstudien und verglichen drei Gruppen körperlicher Bewegungsintensität (0,1-11,5 MET Stunden pro Woche; 11,5-29,5 MET Stunden pro Woche; >29,5 MET Stunden pro Woche) (176). Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Bewegungsintensität und Inzidenz für KHK oder Schlaganfall.

3) Die Metaanalyse von Stamatakis et al. (2018) ergab zudem, dass zwei Mal pro Woche Krafttraining das Risiko für Gesamtmortalität verringern kann (HR 0,80 [95% KI: 0,70; 0,91]) (170).

4) Gleichzeitig wurde aus der Evidenz deutlich, dass auch ein geringes Maß an Bewegung besser ist als keine Bewegung. Insgesamt zeigten vier Metaanalysen eine Reduktion der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität oder kardiovaskulären Ereignisse durch leichte Bewegung. Leichte Bewegung war jeweils studienspezifisch unterschiedlich definiert, allerdings unterhalb des moderaten Bewegungsniveaus der WHO Richtlinien. Amagasa et al. (2018) wiesen nach, dass im Vergleich zu sedentärem Verhalten leichte körperlicher Aktivität die Gesamtmortalität signifikant verringern kann (HR 0,80-0,88 [95% KI: 0,73; 0,92]) (177). Zusätzlich zeigten Zheng et al. (2009) eine negative Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Gehen (walking) und dem Risiko für KHK (178).

5) Die WHO Bewegungsleitlinien empfehlen pro Woche mindestens 150-300 min Bewegung mit moderater Intensität oder 75-100 min Bewegung mit starker Intensität. Die oberen erwähnten Werte (300 min, bzw. 100 min) wurde in Empfehlung 8.2-1 nicht übernommen, da die Begrenzung der Empfehlung nicht nachvollziehbar war. Die Dosis-Wirkungsbeziehung geht für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen weit über 300 Minuten pro Woche hinaus (88,174–176).

Zehn Metaanalysen von RCTs untersuchten den Einfluss von körperlicher Bewegung auf Lebensqualität (Evidenz siehe Tabelle 6). Die Qualität für den Endpunkt Lebensqualität wurde mit den GRADE Kriterien bei vier Metaanalysen als sehr gering eingestuft, bei fünf Metaanalysen als gering und bei einer Metaanalyse als moderat. Die Hälfte der Metaanalysen schloss ältere Menschen (>60 Jahre) ein. Vier der zehn Metaanalysen zeigten keinen signifikanten Einfluss von Bewegung auf Lebensqualität. Auf Grund der heterogenen Ergebnisse der restlichen sechs Studien in Bezug auf verschiedene körperliche

Bewegungsarten und Dimensionen der Lebensqualität kann keine Aussage über den Einfluss von körperlicher Bewegung auf Lebensqualität gemacht werden (vgl. Evidenzbericht).

Mögliche Schäden durch körperliche Bewegung wurden in zwölf Metaanalysen untersucht, zehn davon fokussierten auf Verletzungen (bei drei Metaanalysen wurde die Qualität für den Endpunkt mit Hilfe der GRADE Kriterien als sehr gering eingestuft, bei sechs als gering, bei einer als moderat) (siehe Tabelle 6). Bei sieben der zehn Metaanalysen bezogen sich die untersuchten Verletzungen auf Laufverletzungen bei teilweise langen Laufdistanzen. Die Studien zeigten, dass das Verletzungsrisiko bei einer plötzlichen Erhöhung der wöchentlichen Trainingsbelastung um mehr als 30% signifikant stieg (179) und das Risiko bei Anfängerläufern (180) höher war als bei erfahrenen Läufern. Bei Frauen stieg das Risiko, wenn sie älter waren (Alter nicht spezifiziert), vorher an nicht-axialen Sportarten (z.B. Radfahren, Schwimmen etc.) oder im letzten Jahr an einem Marathon teilgenommen hatten (181). Bei Männern stieg das Risiko, wenn sie auf Betonoberflächen liefen, längere wöchentliche Laufdistanzen zurücklegten (> 48–63,8 km) und dieselben Laufschuhe für mehr als 4 bis 6 Monate trugen (181). Männer hatten zudem ein höheres Risiko für laufbedingte Verletzungen, wenn sie das Laufen wiederaufnahmen, eine Vorgeschichte von Verletzungen hatten, Lauferfahrung von 0–2 Jahren aufwiesen, eine wöchentliche Laufdistanz von 32–47,8 km hatten oder mehr als 64 km pro Woche liefen (181).

Auch der Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und Osteoarthrose wurde bei Laufenden untersucht. Hier wurde festgestellt, dass Laufen auf der Freizeitebene einen schützenden Effekt auf das Risiko für Hüft- und Kniearthrose haben kann, wobei die Aussagesicherheit der Evidenz hierfür als gering eingestuft wurde (182,183).

Tabelle 6: Effekte und Qualität der Evidenz für Bewegung nach Endpunkten

Gesamtmortalität	
Höchste vs niedrigste Werte für leichte körperliche Aktivität (HR 0,71 [95% KI: 0,62; 0,83])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Aktives vs passives Pendeln[1] (RR 0,92 [95% KI: 0,85; 0,98])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Kardiovaskuläre Mortalität	
Aktives vs passives Pendeln[1] (RR 0,94 [95% KI: 0,85; 1,05])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Kardiovaskuläre Ereignisse	
Apoplex: studienspezifische moderate vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,89 [95% KI: 0,86; 0,93])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Apoplex: studienspezifische hohe vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,81 [95% KI: 0,77; 0,84])	gering (⊕⊕⊖⊖)

Kardiovaskuläre Morbidität	
Kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, Apoplex, Herzversagen): aktives vs passives Pendeln[1] (RR 0,91 [95% KI: 0,83; 0,99])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Herzversagen: studienspezifische hohe vs niedrige körperliche Aktivität (RR 0,72 [95% KI: 0,67; 0,79])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Herzversagen: studienspezifische höchste vs niedrige körperliche Aktivität (HR 0,70 [95% KI: 0,67; 0,73])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Herzversagen: studienspezifische moderate vs niedrige körperliche Aktivität (HR 0,78 [95% KI: 0,75; 0,82])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Herzversagen: studienspezifische leichte vs niedrige körperliche Aktivität (HR 0,85 [95% KI: 0,79; 0,92])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Koronare Herzerkrankung: körperliche Aktivität mit wöchentlichem Kalorienverbrauch von 550 vs 0 kcal (HR 0,86 [95% KI: 0,77; 0,96])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Koronare Herzerkrankung: körperliche Aktivität mit wöchentlichem Kalorienverbrauch von 1100 vs 0 kcal (HR 0,80 [95% KI: 0,74; 0,88])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Koronare Herzerkrankung: körperliche Aktivität mit wöchentlichem Kalorienverbrauch von 2200 vs 0 kcal (HR 0,76 [95% KI: 0,69; 0,83])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Koronare Herzerkrankung: körperliche Aktivität mit wöchentlichem Kalorienverbrauch von 2750 vs 0 kcal (HR 0,75 [95% KI: 0,70; 0,81])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Koronare Herzerkrankung: studienspezifische hohe körperliche Freizeitaktivität vs sedentäres Verhalten (RR 0,73 [95% KI: 0,66; 0,80])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Koronare Herzerkrankung: studienspezifische moderate körperliche Freizeitaktivität vs sedentäres Verhalten (RR 0,88 [95% KI: 0,83; 0,93])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Apoplex: Intervention mit Tai Chi Chuan vs. Intervention ohne Tai Chi Chuan (RR 0,11 [95% KI: 0,01; 0,85])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Lebensqualität	
Bewegungsintervention vs keine Intervention (WMD -0,18 [95% KI: 1,46; 1,11])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Bewegungsintervention vs keine Intervention (SMD -0,33 [95% KI: -0,83; 0,17])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Intervention mit Bewegung vs ohne Bewegung (Hedges g ES 0,55 [95% KI: 0,41; 0,69])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Bereich der Lebensqualität ‚körperliche Lebensqualität': Bewegungsintervention vs keine Intervention (OR 2,14 [95% KI: 1,42; 3,24])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Bewegungsintervention vs keine Intervention (SMD 0,86 [95% KI: 0,11; 1,62])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Bereich der Lebensqualität ‚körperliche Lebensqualität': Yoga vs keine Intervention (SMD 0,53 [95% KI: 0,04; 1,03])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Bereich der Lebensqualität ‚psychologische Lebensqualität': Yoga vs keine Intervention (SMD 0,54 [95% KI: 0,10; 0,99])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Bewegungsintervention vs keine Intervention bei Frauen (SMD -0,27 [95%-KI -1,08; 0,54])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Hoch-intensives Krafttraining vs niedrig-intensives Krafttraining (SMD 0,59 [95% KI: -0,10; 1,25]	gering (⊕⊕⊖⊖)
Moderat-intensives Krafttraining vs niedrig-intensives Krafttraining (95% KI: -,02; 1,68])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Tai Chi Intervention vs Usual Care oder Plazebo bei Frauen (SMD -1,18; [95% KI: -4,84; 2,47])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Bereich der Lebensqualität ‚psychologische Lebensqualität': Qigong Intervention vs keine Intervention oder andere Bewegungsinterventionen bei Erwachsenen mit Depression und anderen chronischen Erkrankungen (SMD -0,58; [95% KI: -0,91; -0,25])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Unerwünschte Ereignisse (Verletzungen)	gering (⊕⊕⊖⊖)
Erhöhtes Verletzungsrisiko bei Laufstrecken über 20km pro Woche, über 5 Jahren Lauferfahrung und mehr als 3 Lauftrainingseinheiten pro Woche	moderat (⊕⊕⊕⊖)

Erhöhtes Verletzungsrisiko bei plötzlichem Anstieg der Lauftrainingseinheiten, v,a, der Strecke über 30%,	gering (⊕⊕⊖⊖)
Erhöhtes Verletzungsrisiko bei langen Laufstrecken und gleichzeitig niedrigen Trainingsfrequenzen	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Erhöhtes Verletzungsrisiko bei einer Lauftrainingsfrequenz von 6-7x pro Woche	gering (⊕⊕⊖⊖)
Studienspezifische höchste Kategorie der körperlichen Freizeitaktivitäten hatte ein 29% geringeres Risiko für Gesamtfrakturen als die niedrigste Kategorie (95% KI: 0,63 bis 0,80); studienspezifische höhere Kategorie der körperlichen Freizeitaktivitäten hatte ein 39% geringeres Risiko für Hüftfrakturen (95% KI: 0,54; 0,69) und ein 28% geringeres Risiko für Handgelenksfrakturen (95% KI: 0,49; 0,96),	gering (⊕⊕⊖⊖)
Erhöhtes Verletzungsrisiko bei Laufstrecken über 64 km pro Woche	gering (⊕⊕⊖⊖)
Höchstes Verletzungsrisiko bei den Sportarten Ballett, Laufen und Gymnastik	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Erhöhtes Verletzungsrisiko bei Läufern ist assoziiert mit höherem Alter, Teilnahme an einem Marathon vor kurzer Zeit, Laufen auf hartem Untergrund, lange Distanzen, langer Gebrauch der Laufschuhe, Teilnahme an nicht-axialem Sport und, für Männer, Wiederaufnahme des Lauftrainings, frühere Verletzungen und begrenzte Lauferfahrung.	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Neue Läufer vs Freizeitläufer: gewichtete Verletzungsinzidenz pro 1000km Laufstrecke 1,07 [95% KI: 1,01; 1,13] per 1000 km Laufdistanz)	gering (⊕⊕⊖⊖)

[1] Pendeln bezieht sich hier auf den Weg zur Arbeit; aktives Pendeln war z.B. Radfahren, passives Pendeln z.B. Autofahren

8.2-2 Empfehlung sedentäres Verhalten evidenzbasiert neu 2024	
Erwachsenen sollte im Rahmen der kardiovaskulären Risikoberatung unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos empfohlen werden, die im Sitzen verbrachte Zeit (sedentäres Verhalten) so gering wie möglich zu halten. Sitzen durch körperliche Aktivität jeglicher (auch leichter) Intensität zu ersetzen bietet Vorteile für die Gesundheit.	Empfehlungsgrad B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (88,173,184,186–188)	
Gesamtmortalität	
30 min leichte körperliche Aktivität vs 30 min Sitzen (HR 0,80-0,87; kein KI)	gering (⊕⊕⊖⊖)
30 min moderate körperliche Aktivität vs 30 min Sitzen (HR 0,19-0,51; kein KI)	gering (⊕⊕⊖⊖)
Zweitniedrigstes Quartil vs niedrigstes Quartil sedentären Verhaltens (HR 1,28 [95% KI: 1,09; 1,51])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Drittniedrigstes Quartil vs niedrigstes Quartil sedentären Verhaltens (HR 1,71 [95% KI: 1,36; 2,15])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Höchstes Quartil vs niedrigstes Quartil sedentären Verhaltens (HR 2,63 [95% KI: 1,94; 3,56])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Für jede Stunde sedentären Verhaltens pro Tag unter 8 h/Tag (RR 1,01 [95% KI: 1,00; 1,01])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Für jede Stunde sedentären Verhaltens pro Tag über 8 h/Tag (RR 1,04 [95% KI: 1,03; 1,05])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Für 1 Stunde unkompensiertes sedentäres MET/h: (RR 0,97 [95% KI: 0,95; 1,00])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Für 3 Stunden unkompensiertes sedentäres MET/h: (RR 0,97 [95% KI: 0,93; 1,01])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Für 5 Stunden unkompensiertes sedentäres MET/h: (RR 1,01 [95% KI: 0,97; 1,05])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Für 7 Stunden unkompensiertes sedentäres MET/h: (RR 1,05 [95% KI: 1,00; 1,10])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Für 8,5 Stunden unkompensiertes sedentäres MET/h: (RR 1,08 [95% KI: 1,02; 1,15])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Kardiovaskuläre Mortalität	
Bei leichter körperlicher Bewegung: >8 h vs <4 h sedentäres Verhalten (HR 1,32; kein KI)	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Bei wenig körperlicher Bewegung: für 5 h Sitzen vor dem Fernseher (HR 1,59; kein KI)	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Für sedentäres Verhalten: jede zusätzliche Stunde ab >6h/Tag (RR 1,04 [95% KI: 1,03; 1,04])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Ereignisse	
≥215 min/Tag vs <70 min/Tag sedentäres Verhalten (RR 1,58 [95% KI: 1,05; 2,36])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
>130-214 min/Tag vs< 70min/Tag sedentäres Verhalten (RR 0,96 [95% KI: 0,64; 1,44])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Mehr Sitzen pro Tag war assoziiert mit höherem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 1,29 [95% KI: 1,27; 130]), auch wenn dies für körperliche Aktivität adjustiert wurde (HR 1,14 [95% KI: 1,04; 1,23])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Rationale

Zusätzlich zur körperlichen Bewegung wurde der Schaden von sedentärem Verhalten (Sitzen) in Bezug auf Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse untersucht, da dies einen zusätzlichen, von körperlicher Bewegung unabhängigen, Risikofaktor darstellt. Die Aussagesicherheit der Evidenz hierfür schätzt die Leitliniengruppe für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse als gering ein, für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität als moderat.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gilt für diese Empfehlung keine grundsätzliche Einschränkung im Hinblick auf die Geschlechtszugehörigkeit, das Alter, die ethnische Zugehörigkeit und dem Vorliegen einer oder mehrerer häufiger chronischer Erkrankungen.

Hinweis: Zur Beratung hinsichtlich Lebensstiländerungen siehe Kapitel 8.6.

Hintergrund

Zehn Metaanalysen untersuchten den Zusammenhang von sedentärem Verhalten und Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen (173,184). Die Evidenz beruht fast ausschließlich auf Metaanalysen prospektiver Kohortenstudien, weshalb auf ein mögliches Verzerrungspotential verwiesen wird.

Auf Grund der unterschiedlichen Vergleiche ist es nicht möglich, Grenzwerte für sedentäres Verhalten zu bestimmen. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung erschließt sich aus vier Metaanalysen: Ekelund et al. (2019) zeigten, dass höhere Quartile sedentären Verhaltens mit höherer Gesamtmortalität assoziiert sind (zweitniedrigstes Quartil im Vergleich zu niedrigstem Quartil sedentären Verhaltens (HR 1,28 [95% KI: 1,09; 1,51]; drittniedrigstes Quartil im Vergleich zu niedrigstem Quartil sedentären Verhaltens (HR 1,71 [95% KI: 1,36; 2,15]; höchstes Quartil im Vergleich zu niedrigstem Quartil sedentären Verhaltens (HR 2,63 [95% KI: 1,94; 3,56])(88). Xu et al. (2019) zeigten, dass jede zusätzliche Stunde sedentären Verhaltens ab 3 Stunden, die nicht durch Bewegung kompensiert wird, das Risiko der Gesamtmortalität steigen lässt (186). Die Steigerung wurde allerdings erst bei 7 oder mehr Stunden signifikant: Bei 3 Stunden unkompensiertem sedentärem MET/h betrug das RR 0,97 [95% KI: 0,93; 1,01]; bei 5 Stunden RR 1,01 [95% KI: 0,97; 1,05]; bei 7 Stunden RR 1,05 [95% KI: 1,00; 1,10]; bei 8,5 Stunden RR 1,08 [95% KI: 1,02; 1,15]. Des Weiteren wurde ein signifikanter Anstieg des Risikos auf kardiovaskuläre Mortalität durch Ekelund et al. (2019) festgestellt, wenn über 8 Stunden mit unter 4 Stunden sedentären Verhaltens pro Tag verglichen wurden (HR 1,32; keine KI-Angabe)(88). Auch für den Endpunkt kardiovaskuläre

Ereignisse konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden. Bailey et al. (2019) berichteten, dass mehr sedentäres Verhalten mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden war (HR 1,29 [95% KI: 1,27; 1,30])(187). Allerdings zeigten zwei Metaanalysen auch, dass das entstehende Risiko durch sedentäres Verhalten durch Bewegung vermindert werden kann. Del Pozo-Cruz (2018) et al. berichteten, dass sich das Risiko der Gesamtmortalität signifikant verringert, wenn 30 Minuten sedentären Verhaltens durch 30 Minuten leichter Bewegung (HR 0,80-0,87; kein KI) bzw. 30 Minuten moderater Bewegung (HR 0,19-0,51; kein KI) ersetzt werden (189). Bailey et al. (2019) zeigten, dass sich das Risiko sedentären Verhaltens auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse verringert, wenn die Ergebnisse für körperliche Aktivität adjustiert wurde (von HR 1,29 [95% KI: 1,27; 1,30] auf HR 1,14 [95% KI: 1,04; 1,23]) (187). Allerdings ist zu beachten, dass sedentäres Verhalten ein Risikofaktor trotz Adjustierung für Bewegung blieb.

8.3 Tabakrauchen

8.3-1 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	Empfehlungsgrad
Menschen, die rauchen, soll unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos empfohlen werden, das Tabakrauchen vollständig einzustellen.	A
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (190–192)	
Vergleich Rauchstopp versus kein Rauchstopp Ein Rauchstopp führt zu einem Gewinn an Lebensjahren von 5-6 Jahren (Rauchverzicht < 3 Jahre) bzw. 9-10 Jahren (Rauchverzicht ≥ 10 Jahre). Je früher der Rauchstopp erfolgt (bezogen sowohl auf das Alter, in dem der Rauchstopp erfolgt, als auch die Dauer des Rauchverzichts), desto größer ist der Gewinn an Lebensjahren und desto stärker gleicht sich das Risiko für die Gesamt- und vaskuläre Mortalität wieder dem Risiko von Nichtrauchenden an. Dies gilt vor allem für Menschen, die im jüngeren Lebensalter auf das Rauchen verzichten, aber auch ältere Menschen können einen deutlichen Nutzen erwarten. Bereits nach 3 Jahren zeigt ein Rauchverzicht einen Nutzen im Hinblick auf die Gesamt- und vaskuläre Mortalität. Für Details siehe Hintergrund.	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Begründung/Rationale:

Es ist gut belegt, dass Tabakrauchen (im Folgenden Rauchen genannt) zu einem deutlichen Anstieg zahlreicher Gesundheitsrisiken führt. (193) Die Leitliniengruppe sieht Evidenz von hoher Aussagekraft, dass ein Rauchstopp geeignet ist, das dem Rauchen zuschreibbare Risiko

für die Gesamt- und vaskuläre Mortalität in einem klinisch relevanten und hohem Ausmaß zu reduzieren (190–192). So führt über alle Altersgruppen ein Rauchstopp zu einem Gewinn an Lebensjahren von 5-6 Jahren (Rauchverzicht < 3 Jahre) bzw. 9-10 Jahren (Rauchverzicht ≥ 10 Jahre) (190). Je früher der Rauchstopp erfolgt (bezogen sowohl auf das Alter, in dem der Rauchstopp erfolgt, als auch auf die Dauer des Rauchverzichts), desto größer ist der Gewinn an Lebensjahren und desto stärker gleicht sich das Risiko für die Gesamt- und vaskuläre Mortalität wieder dem Risiko derjenigen an, die niemals geraucht haben. Dies gilt vor allem für Menschen, die im jüngeren Lebensalter auf das Rauchen verzichten, aber auch ältere Menschen können einen deutlichen Nutzen durch einen Rauchstopp erwarten. Bereits nach 3 Jahren zeigt ein Rauchverzicht einen Nutzen im Hinblick auf die Gesamt- und vaskuläre Mortalität. Je umfassender der Rauchverzicht, desto höher der Nutzen. Bei starkem Konsum kann aber bereits einer deutliche Reduktion nützlich sein. Die Leitliniengruppe sieht kein Potenzial für einen langfristigen Schaden oder unerwünschte Ereignisse im Hinblick auf kardiovaskuläre oder schwerwiegende Ereignisse in der ärztlichen Empfehlung zum Rauchstopp, wenn diese wertschätzend und ohne Stigmatisierung kommuniziert wird. Zwar kann ein Rauchstopp zu einer Gewichtszunahme führen, es gibt jedoch keine Hinweise, dass Menschen mit Gewichtszunahme von einem Rauchstopp im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse im geringeren Maße profitieren als Menschen ohne Gewichtszunahme (194). Die hohe Aussagesicherheit der Evidenz für die Gesamt- und vaskuläre Mortalität rechtfertigt nach Ansicht der Leitliniengruppe den starken Empfehlungsgrad. Zudem sind auch Vorteile im Hinblick auf weitere Gesundheitsrisiken (vor allem respiratorische und onkologische Erkrankungen) zu erwarten (190,193). Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gilt für diese Empfehlung keine grundsätzliche Einschränkung im Hinblick auf die Geschlechtszugehörigkeit, das Alter, die ethnische Zugehörigkeit und das Vorliegen einer oder mehrerer häufiger chronischer Erkrankungen.

Hinweise zur Umsetzung der Empfehlung
Evidenz von moderater bis hoher Aussagesicherheit weist darauf hin, dass bereits einfache und kurze ärztliche Beratungen (Dauer < 3 Minuten) im Vergleich zu keiner Intervention (195,196) und intensivere Beratungsangebote (Einzel- und Gruppensitzungen) im Vergleich zu Minimalinterventionen (196–199) die Wahrscheinlichkeit eines Rauchstopps erhöhen. Eine Empfehlung zur verhaltensbezogenen Primärprävention nach § 25 SGB V kann auch für das Handlungsfeld Suchtmittelkonsum ausgestellt werden. Die Krankenkassen

übernehmen häufig anteilig die Kosten für zertifizierte Beratungsangebote. Für die verhaltensorientierte Beratung von Menschen, die Tabak rauchen, wird auf die S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung" (AWMF-Register Nr. 076-006) verwiesen (200). In dieser finden sich auch Empfehlungen zum Einsatz evidenzbasierter Pharmakotherapien zur Tabakentwöhnung.

Hintergrund:

Zur Frage nach der Wirksamkeit eines Rauchstopps wurden verschiedene Metaanalysen auf Ebene individueller Daten berücksichtigt (190–192). Andere Formen des Nikotin- (z.B. E-Zigaretten) oder Tabakkonsums (z.B. Tabakkauen) waren von der Leitliniengruppe bei der Priorisierung der Schlüsselfragen u.a. aufgrund geringer Häufigkeit der Exposition bzw. fehlender Langzeitdaten nicht berücksichtigt worden.

Cho et al. (2024) berücksichtigen bei der Frage nach der Wirksamkeit eines Rauchstopps im Hinblick auf die Gesamt- und verschiedene krankheitsspezifische Mortalitätsraten, darunter die vaskuläre Mortalität, die Daten von vier großen Nationalen Kohorten (National Health Interview Survey, USA, Canadian Community Health Survey; U.K. Biobank, Norwegian Health Screening Survey Cohorts), die insgesamt 1,48 Millionen Teilnehmende umfassten (190). Die Datenerhebungen wurden zwischen 1974 und 2018 durchgeführt. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug im Mittel 14,8 Jahre. Das Alter der Teilnehmenden lag zwischen 20 und 79 Jahren, der Anteil der Frauen lag bei 53,1%. Bei Studieneinschluss rauchten 28,4% der Männer und 23,9% der Frauen. Der Anteil der ehemals Rauchenden lag bei 27,3 (Männer) bzw. 21,1% (Frauen).

Die Studie legt nahe, dass Personen, die rauchen, gegenüber Personen, die niemals geraucht haben, ein deutlich erhöhtes Sterblichkeitsrisiko haben (Männer HR 2,7 [95% KI: 2,2; 3,4]; Frauen HR 2,8 [95% KI: 2,2; 3,6]), während das Risiko von ehemals Rauchenden geringer erhöht ist (Männer und Frauen jeweils HR 1,3 [95% KI: 1,1; 1,5).

Bezogen auf die Gesamtsterblichkeit zeigte sich durch den Rauchstopp bei Männern über alle Altersgruppen ein Gewinn an Lebensjahren von 5,5 Jahren (Rauchverzicht < 3 Jahre) bzw. 9,9 Jahren (Rauchverzicht ≥ 10 Jahre) und bei Frauen von 5,1 Jahren (Rauchverzicht < 3 Jahre) bzw. 9,6 Jahren (Rauchverzicht ≥ 10 Jahre). Bezogen auf die vaskuläre Sterblichkeit lag bei Männern über alle Altersgruppen der Gewinn an Lebensjahren durch einen Rauchstopp bei 7,0 Jahren (Rauchverzicht < 3 Jahre) bzw. 12,1 Jahren (Rauchverzicht ≥ 10 Jahre), bei Frauen lag er bei 5,2 Jahren (Rauchverzicht < 3 Jahre) bzw. 9,4 Jahren (Rauchverzicht ≥ 10

Jahre) (hohe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungs-Beziehung und großem Effekt]).

Die Excess Risk Difference (ERD) gibt an, inwieweit das dem Rauchen zuschreibbare Risiko (attributable Risiko) durch den Rauchstopp reduziert wird. Beispielsweise bedeutet ein ERD von 50%, dass eine Person, die aufgehört hat zu rauchen, im Vergleich zu einer Person, die nicht aufgehört hat, nur noch 50% des dem Rauchen zuschreibbaren Risikos hat. Liegt der Wert nahe 100%, gleicht das Risiko fast dem einer Person, die nie geraucht hat. Die Daten in Tabelle 7 (190) weisen auf folgende Zusammenhänge hin: Je länger die Dauer des Rauchverzichts, desto stärker gleicht sich das Risiko für die Gesamt- und vaskuläre Mortalität wieder dem Risiko einer Person an, die nie geraucht hat. Dies gilt vor allem für Menschen, die im jüngeren Lebensalter auf das Rauchen verzichten, aber auch ältere Menschen können einen deutlichen Nutzen erwarten (hohe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungs-Beziehung und starkem Effekt]). Bereits ein Rauchverzicht von 3 Jahren zeigt einen Nutzen im Hinblick auf die Gesamt- und vaskuläre Mortalität.

Zwei Studien berichteten Ergebnisse zum Schaden des Rauchens und Nutzen eines Rauchstopps für ältere Menschen (≥ 60 Jahre) auf Grundlage der Daten des Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the U.S. (CHANCES) (191,192).

Für die Analyse wurden Daten aus 25 Kohortenstudien herangezogen (Analyse der Gesamtmortalität: 489.056 Studienteilnehmende; Analyse der kardiovaskulären Mortalität: 503.905 Studienteilnehmende). Innerhalb der gesamten Studienpopulation lag der Anteil der Frauen bei 56%. Zu Studienbeginn waren 86% 60 bis 69 Jahre alt und 14% ≥ 70 Jahre alt. Insgesamt gab es bei der Erstuntersuchung 11% aktuelle und 45% ehemals Rauchende; weitere 37% hatten niemals geraucht. Eine einzelne Kohorte (NIHAARP) trug einen Großteil der Daten bei (366.919 Studienteilnehmende). Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag in den meisten Studien zwischen ca. 8 und 13 Jahren.

Die Analysen legten nahe, dass ältere Menschen, die rauchen, gegenüber älteren Menschen, die niemals geraucht haben, ein deutlich erhöhtes Gesamtsterblichkeitsrisiko haben (HR 2,03 [95% KI: 1,77; 2,32]), während das Risiko von ehemals Rauchenden geringer erhöht ist (HR 1,32 [95% KI: 1,21; 1,44). Die Ergebnisse für die kardiovaskuläre Mortalität fallen ähnlich aus: Rauchende haben gegenüber Personen, die nie geraucht haben, ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko (HR 2,07 [95% KI: 1,82; 2,36]). Ehemals Rauchende haben

gegenüber Personen, die niemals geraucht haben, ein geringer erhöhtes kardiovaskuläres Moralitätsrisiko (HR 1,37 [95% KI: 1,25; 1,49]).

Bei ehemals Rauchenden nahm das dem Rauchen zugeschriebene kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko mit der Zeit seit dem Raucherstopp kontinuierlich ab (HR pro 10 Jahre: 0,85 (95% KI: 0,82; 0,89).

Die Risk Advancement Period (RAP, Risikofortschrittsperiode) ist ein Schätzer für die durchschnittliche Zeit in Jahren, um die das Auftreten eines Ereignisses (z. B. Erkrankung oder Tod) aufgrund eines Risikofaktors (Rauchen) bei exponierten Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen vorverlegt wird.

Die Daten der beiden Metaanalysen zeigten, dass im Vergleich zu älteren Menschen, die niemals rauchten, unter älteren Rauchenden ein Todesereignis 6,35 Jahre (RAP 6,35 [95% KI: 4,76; 7,94]) und unter ehemals Rauchenden 2,44 Jahre [RAP 2,44 [95% KI: 1,49; 3,38]) früher zu erwarten ist. (191,192) Hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität finden sich auch hier ähnliche Ergebnisse: im Vergleich zu älteren Menschen, die niemals rauchten, ist unter älteren Rauchenden ein kardiovaskulärer Tod 5,5 Jahre (RAP 5,5 [95% KI: 4,25; 6,75]) und unter ehemals Rauchenden 2,16 Jahre [RAP 2,16 [95% KI: 1,38; 3,31]) früher zu erwarten. In 23 Studien (39731 Teilnehmende) waren einheitliche Angaben dazu verfügbar, wie lange der Rauchstopp zurücklag. Je länger die Dauer des Rauchverzichts, desto stärker ist die RAP für ein Todesereignis infolge einer kardiovaskulärer Ursache der ehemals Rauchenden gegenüber der RAP der Rauchenden reduziert (Dauer Rauchverzicht < 5 Jahre; Differenz RAP -0,82 Jahre [95% KI: -1,72; 0,07]; Dauer Rauchverzicht 5-9 Jahre: Differenz RAP -1,34 Jahre [95% KI: -2,29; -0,39]; Dauer Rauchverzicht 10-19 Jahre Differenz RAP -1,96 Jahre [95% KI: -2,69; -1,24]; Dauer Rauchverzicht ≥ 20 Jahre Differenz RAP -3,94 Jahre [95% KI: -4,86; -3,03]).

Die Einschätzung der Qualität der Evidenz bezog sich nicht auf einen einzelnen Effektschätzer (190–192). Vielmehr wurde bei der Einschätzung folgende Erwägung berücksichtigt: die Daten beruhen ausschließlich auf Beobachtungsstudien mit einem entsprechend hohen Risiko für Bias. Zwar werden in einzelnen Metaanalysen und für einzelne Effektschätzer über die jeweils berücksichtigten Kohorten teilweise heterogene Ergebnisse berichtet, insgesamt sind die Ergebnisse zum Nutzen eines Rauchstopps hinsichtlich der Reduktion des dem Rauchen zuschreibbaren Risikos konsistent über verschiedene Metaanalysen, Alters- und Geschlechtsgruppen (190,191,194,201–203). Systematische Meta-Analysen legen zudem nahe,

dass auch Menschen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen von einem Rauchstopp profitieren (204,205). Ähnlich wie beim Schaden durch das Rauchen finden sich beim Nutzen durch einen Rauchstopp klare Hinweise auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung: je früher der Rauchstopp und je länger der Rauchverzicht, desto größer der Nutzen (190). Ein kompletter Rauchverzicht ist wirksamer als eine Reduktion (201). Die sehr großen Effekte hinsichtlich des Rauchstopps im Hinblick auf den Zugewinn an Lebensjahren rechtfertigen zudem eine Heraufstufung wegen der Größe des Effekts. Hinsichtlich der Direktheit und der Präzision sieht die Leitliniengruppe keine Gründe zur Herabstufung. Zwar finden sich unter den Konfidenzintervallen für die Schätzer der ERD und der RAP für die Gruppe der älteren Menschen bei einem Rauchverzicht von < 3-5 Jahren auch Konfidenzintervalle, die die 0 einschließen. Dies könnte aber durch Selektionseffekte verursacht sein, die zu einer generellen Unterschätzung des Nutzens eines Rauchstopps bei älteren Menschen führen. So weisen die Daten in Tabelle 3 (190) darauf hin, dass Rauchende im Alter von 50-59 Jahren ein höheres zusätzliches Sterblichkeitsrisiko haben (HR 3,12 [95% KI: 2,77; 3,53]), als Rauchende in der Altersgruppe von 60-79 Jahren (HR 2,25 [95% KI: 1,94; 2,84]). Dies könnte auf einem Selektionseffekt beruhen: in der höheren Altersgruppe fehlen die Personen, die bereits vor Studieneinschluss an den Folgen des Rauchens verstorben waren. Die in den Studien berücksichtigten älteren Rauchenden stellen also eine Auswahl von Personen dar, die gegenüber den Schäden des Rauchens weniger anfällig sind bzw. die gesünder sind als die jeweilige Vergleichsgruppe (191). Dieser Selektionseffekt wird in der englischsprachigen Literatur „depletion of susceptibles“ genannt und könnte wiederum zu einer Verdünnung des Effekts eines Rauchstopps in einem höheren Alter führen.

Tabelle 7: Auswirkungen eines Raustopps auf die Excess Risk Difference (EDR) (Gesamtmortalität) in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Dauer des Rauchverzichts (190)

Geschlecht	Alter (Jahre)	Dauer Rauchverzicht (Jahre)	ERD*(99%KI)
Männer	< 40	≥ 10 Jahre	84 (59–99)
	< 40	3-9 Jahre	92 (65–99)
	< 40	< 3 Jahre	90 (58–99)
	40-49	≥ 10 Jahre	96 (86–99)
	40-49	3-9 Jahre	80 (68–92)
	40-49	< 3 Jahre	61 (30–92)
	50-59	≥ 10 Jahre	92 (86–98)
	50-59	3-9 Jahre	64 (44–84)
	50-59	< 3 Jahre	54 (33–75)
	60-79	≥ 10 Jahre	83 (74–92)
	60-79	3-9 Jahre	46 (14–79)
	60-79	< 3 Jahre	33 (0–71)
Frauen	< 40	≥ 10 Jahre	83 (49–99)
	< 40	3-9 Jahre	86 (54–99)
	< 40	< 3 Jahre	95 (66–99)
	40-49	≥ 10 Jahre	99 (98–99)
	40-49	3-9 Jahre	85 (56–99)
	40-49	< 3 Jahre	81 (64–98)
	50-59	≥ 10 Jahre	95 (88–99)
	50-59	3-9 Jahre	72 (53–90)
	50-59	< 3 Jahre	63 (38–89)
	60-79	≥ 10 Jahre	89 (81–97)
	60-79	3-9 Jahre	48 (12–85)
	60-79	< 3 Jahre	40 (0–84)

*Excess risk difference (ERD) gibt an, inwieweit das dem Rauchen zuschreibbare Risiko (attributable Risiko) durch den Rauchstopp reduziert wird. Beispielsweise bedeutet ein ERD von 50%, dass eine Person, die aufgehört hat, im Vergleich zu einer Person, die nicht aufgehört hat, nur noch 50% des dem Rauchen zuschreibbaren Risikos hat. Liegt der Wert nahe 100%, gleicht das Risiko fast dem einer Person, die nie geraucht hat.

8.4 Alkohol

8.4-1 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	
a) Menschen, die Alkohol konsumieren, soll unabhängig von der Höhe ihres individuellen kardiovaskulären Risikos empfohlen werden, keinen oder möglichst wenig Alkohol zu trinken. b) Es sollte nicht empfohlen werden zur Reduktion des koronaren Risikos geringe Mengen Alkohol zu konsumieren. Hinweis: Für weitere Details verweisen wir auf die S3 Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. AWMF-Register Nr. 076-001; 2020	Empfehlungsgrad A B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (151,206–211)	
Gesamtmortalität Frauen < 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 0,99 [95% KI: 0,87; 1,11] 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,99 [95% KI: 0,90; 1,10] 25 bis <45 g/d versus Abstinenz: RR: 1,21 [95% KI: 1,08; 1,22] 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,34 [95% KI: 1,11; 1,63] ≥65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,61 [95% KI: 1,44; 1,80] Gesamtmortalität Männer < 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 1,00 [95% KI: 0,91; 1,09] 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,94 [95% KI: 0,88; 1,01] 25 bis <45 g/d versus Abstinenz: RR: 1,01 [95% KI: 0,93; 1,10] 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,15 [95% KI: 1,03; 1,28] ≥65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,34 [95% KI: 1,23; 1,47]	 gering (⊕⊕⊖⊖) gering (⊕⊕⊖⊖) moderat (⊕⊕⊕⊖) moderat (⊕⊕⊕⊖) moderat (⊕⊕⊕⊖) gering (⊕⊕⊖⊖) gering (⊕⊕⊖⊖) gering (⊕⊕⊖⊖) moderat (⊕⊕⊕⊖) moderat (⊕⊕⊕⊖)
Koronare Mortalität Frauen < 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 0,96 [95% KI: 0,76; 1,22] 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,81 [95% KI: 0,66; 0,99] 25 g/d bis <45 versus Abstinenz: RR: 0,96 [95% KI: 0,76; 1,22] 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,03 [95% KI: 0,78; 1,36] >65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,08 [95% KI: 0,71; 1,65] Koronare Mortalität Männer < 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 1,24 [95% KI: 1,00; 1,55] 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,86 [95% KI: 0,74; 0,99] 25 g/d bis <45 versus Abstinenz: RR: 0,84 [95% KI: 0,72; 0,97] 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 0,89 [95% KI: 0,77; 1,04] >65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,03 [95% KI: 0,87; 1,22]	 sehr gering (⊕⊖⊖⊖) gering (⊕⊕⊖⊖) sehr gering (⊕⊖⊖⊖) sehr gering (⊕⊖⊖⊖) sehr gering (⊕⊖⊖⊖) sehr gering (⊕⊖⊖⊖) gering (⊕⊕⊖⊖) gering (⊕⊕⊖⊖) sehr gering (⊕⊖⊖⊖) sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Ergebnis Konsensverfahren Zu a): starker Konsens Zu b): Konsens	

Begründung/Rationale:

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz als moderat ein, dass ein höherer durchschnittlicher Alkoholkonsum im Vergleich zu einem niedrigeren

durchschnittlichen Alkoholkonsum mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko verbunden ist (206,207). Die Leitliniengruppe schätzt zudem die Aussagesicherheit der Evidenz als moderat ein, dass ein episodischer starker Alkoholkonsum („Rauschtrinken“, „binge drinking“, definiert als Konsum von 5 oder mehr Standardgläsern[3] bei Männern bzw. 4 oder mehr Getränken bei Frauen während einer Trinkgelegenheit) mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko verbunden ist, und dass häufigeres Rauschtrinken, verglichen mit seltenerem oder gar keinem Rauschtrinken, ebenfalls mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko verbunden ist (207). Die Aussagesicherheit der Evidenz für eine mögliche protektive Wirkungen eines geringen (bis zu 25 g/d) durchschnittlichen Alkoholkonsums im Vergleich zu keinem Alkoholkonsum im Hinblick auf die koronare Mortalität schätzt die Leitliniengruppe als gering bzw. sehr gering ein. In den aktuelleren Arbeiten, die entsprechende Effekte zeigten, ergaben sich Hinweise, die eine protektive Wirkung des Alkohols als insgesamt fraglich oder zumindest geringer erscheinen lassen (v.a. Verzerrungen durch Selektionseffekte und Missklassifikationen) (209,211,212). Hinweise auf eine mögliche kardioprotektive Wirkung eines geringen Alkoholkonsums bzw. einen j-förmigen Zusammenhang gibt es vor allem im Hinblick auf Myokardinfarkte, wohingegen die Daten im Hinblick auf die hypertensive Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Aortenaneurysmen darauf deuten, dass der Zusammenhang ähnlich wie bei der Gesamtmortalität linear ist (211). Für ischämische Schlaganfälle finden sich hinsichtlich eines möglichen protektiven Effekts durch geringen Alkoholkonsum bzw. der Form des Zusammenhangs zwischen Alkoholkonsum und Risiko widersprüchliche Ergebnisse in Metaanalysen auf Ebene aggregierter (210,212) und individueller Daten (211). Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass mögliche protektive Effekte eines geringen Alkoholkonsums im Hinblick auf koronare Ereignisse „ausgeglichen“ werden durch schädliche Wirkungen im Hinblick auf andere gesundheitsbezogene Endpunkte (z.B. Brustkrebs, Leberzirrhose, Darmkrebs, Epilepsie, Speiseröhrenkrebs, hämorrhagischer Schlaganfall, Verletzungen und Unfälle, Kehlkopfkrebs, Lippen- und Mundkrebs, Leberkrebs, Infektionen der unteren Atemwege, Rachenkrebs, Pankreatitis) (212), was sich dann in einem linear mit dem Alkoholkonsum steigenden Risiko für die Gesamtsterblichkeit ausdrückt. Zur Frage, ob gesundheitliche Risiken des Alkoholkonsums in Abhängigkeit von demografischen oder

[3] entspricht etwa 10-12 g Alkohol pro Getränk

klinischen Personenmerkmalen variieren, gibt die Evidenzrecherche vor allem Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Ergebnisse der Studien, die nach Geschlecht stratifiziert haben, legen nahe, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern bereits etwas geringere Konsummengen mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert sind.

Aufgrund der hohen Heterogenität zwischen den Studien hinsichtlich der Definition von Konsummengen und entsprechender Grenzwerte, und da demografische oder klinische Personenmerkmale nur vereinzelt untersucht wurden, gibt die Leitliniengruppe keine Empfehlung zu unbedenklichen Konsumgrenzen sowie keine Empfehlung zum Konsum von Alkohol zur kardiovaskulären Prävention. Aus der Gesamtsicht aller potentiellen – insbesondere auch nicht-kardiovaskulären – Risiken (212) verzichtet die Leitliniengruppe darauf, einen sicheren Bereich des Alkoholkonsums anzugeben. In einer deutschen Leitlinie werden die Grenzen des risikoarmen Alkoholkonsums definiert für Männer: max. 20 g Reinalkohol (~0,6l Bier oder 0,2l Wein) pro Tag, für Frauen: max. 10-12 g Reinalkohol/Tag (~0,6l Bier oder 0,2l Wein) bei mindestens zwei abstinenten Tagen pro Woche (213). Die Leitliniengruppe sieht kein Potenzial für einen Schaden oder unerwünschte Ereignisse in der ärztlichen Empfehlung zur Reduktion des Alkoholkonsums, wenn diese wertschätzend und ohne Stigmatisierung kommuniziert wird. Die moderate Aussagesicherheit der Informationen für die Gesamtmortalität rechtfertigt nach Ansicht der Leitliniengruppe den starken Empfehlungsgrad.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gilt für diese Empfehlung keine grundsätzliche Einschränkung im Hinblick auf die Geschlechtszugehörigkeit, das Alter, die ethnische Zugehörigkeit und das Vorliegen einer oder mehrerer häufiger chronischer Erkrankungen.

Hintergrund:

Zur Frage nach den Auswirkungen des Alkoholkonsums auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität und die kardiovaskuläre Morbidität wurden sieben systematische Literaturübersichten sowie eine Metaanalyse auf Ebene individueller Patientendaten (IPD) berücksichtigt (206–212,214).

<u>Gesamtmortalität</u>

Die Studie von Zhao et al. (2023) analysierte den Einfluss des Alkoholkonsums auf die Gesamtmortalität unter Verwendung von Daten aus 107 Studien mit über 4,8 Millionen

Teilnehmenden und etwa 425000 Todesfällen. Die Dauer der Nachbeobachtung lag zwischen 3,7 und 41 Jahren (206).

Die Studie berichtete Daten für zwei Referenzgruppen: Menschen, die lebenslang abstinent waren und Menschen, die gelegentlich Alkohol konsumieren (Alkoholkonsum <1,3g/d). Menschen, die gelegentlich Alkohol konsumieren (<1,3g/d) erscheinen als eine geeignetere Referenzgruppe: Einerseits erscheint für die Referenzgruppe der Menschen, die lebenslang abstinent waren, ein erhöhtes Verzerrungsrisiko durch eine fehlerhafte Klassifikation als plausibel (v.a. Berücksichtigung von Menschen als abstinent auch dann, wenn sie ehemals Alkohol konsumierten und aus gesundheitlichen Gründen auf den Alkoholkonsum verzichteten). Andererseits erscheinen mögliche kardioprotektive Wirkungen des Alkohols in der Gruppe der Menschen, die gelegentlich Alkohol konsumieren, wiederum als unwahrscheinlich. Zudem wurde untersucht, ob die Effekte in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter der Studienpopulation variieren.

In adjustierten Modellen zeigte sich im Vergleich zur Referenzgruppe gelegentlicher Alkoholkonsum (<1,3g/d) ein mit dem Alkoholkonsum steigendes Mortalitätsrisiko im Sinne einer Dosis-Wirkungsbeziehung (206):

- 1,30 bis <25 g/d versus <1,3g/d: RR: 0,97 [95% KI: 0,85; 1,11] (Geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- 25 g/d bis <45 versus <1,3g/d: RR: 1,09 [95% KI: 0,96; 1,25] (Geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- 45 bis <65 g/d versus <1,3g/d: RR: 1,24 [95% KI: 1,07;1,44] (Moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- ≥65 g/d versus <1,3g/d: RR: 1,41 [95% KI: 1,23; 1,61] (Moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])

Es zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem medianen Alter der Kohorte und dem Sterblichkeitsrisiko. In jüngeren Kohorten zeigten sich für Alkoholkonsumierende im Vergleich zu den Abstinenten ein größeres Sterblichkeitsrisiko als in älteren Kohorten

(medianes Alter 19-55 Jahre: RR 1,10 [95% KI: 1,05; 1,14]; medianes Alter 56-78 Jahre: RR 1,01 [95% KI: 0,96; 1,07], p-Wert für Interaktion = 0,02). In Studien, in denen die Teilnehmenden im Alter von 50 Jahren oder jünger rekrutiert und bis zum Alter von 60 Jahren nachbeobachtet worden waren, wurden mit steigenden Alkoholkonsumniveaus steigende Mortalitätsrisiken beobachtet. Die numerischen Schätzer lagen dabei für alle Alkohol konsumierenden Gruppen deutlich über den Schätzern, die auf Basis aller Studien und aller Alterskohorten ermittelt wurden. In jüngeren Kohorten ist das Verzerrungspotential infolge von Selektionseffekten ("healthy survivor" bias) geringer (214).

Über alle Alkoholkonsumniveaus hinweg lagen die Schätzer für das Mortalitätsrisiko für Frauen höher als für Männer (p-Wert für Interaktion = 0,001). Weibliche Alkoholkonsumierende hatten im Vergleich zu lebenslangen Abstinenzlerinnen ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (RR 1,22 [95%-KI: 1,02; 1,46]). Für männliche Alkoholkonsumierende zeigte sich in diesem Vergleich ein numerisch erhöhtes, aber nicht signifikantes Sterblichkeitsrisiko (RR 1,12 [95%-KI: 0,95; 1,34]).

Gesamtmortalität Frauen (206)

- < 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 0,99 [95% KI: 0,87; 1,11] (geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,99 [95% KI: 0,90; 1,10] geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- 25 bis <45 g/d versus Abstinenz: RR: 1,21 [95% KI: 1,08; 1,22] (moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,34 [95% KI: 1,11; 1,63] (moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- ≥65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,61 [95% KI: 1,44; 1,80] (moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])

Gesamtmortalität Männer (206)

- < 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 1,00 [95% KI: 0,91; 1,09] geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,94 [95% KI: 0,88; 1,01] (geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- 25 bis <45 g/d versus Abstinenz: RR: 1,01 [95% KI: 0,93; 1,10] geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,15 [95% KI: 1,03; 1,28] (moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])
- ≥65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,34 [95% KI: 1,23; 1,47] (moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Heraufstufung wegen Dosis-Wirkungsbeziehung])

Die systematische Übersichtsarbeit von Mayer-Davis et al. (2020) zielte darauf ab, die Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Gesamtmortalität zu untersuchen (207). Sie umfasste 60 Studien, darunter eine Mendelsche Randomisierungsstudie, eine retrospektive Kohortenstudie und 58 prospektive Kohortenstudien, mit Stichprobengrößen von 1121 bis 599912 Teilnehmenden. Es wurden keine RCTs identifiziert.

Ein Schwerpunkt lag auf dem Vergleich verschiedener durchschnittlicher Alkoholmengen und Konsummustern bei Personen, die Alkohol konsumieren. Zudem wurden Personen, die aktuell Alkohol konsumierten mit lebenslang Abstinenten verglichen. Die meisten Studien wurden in Europa und den Vereinigten Staaten durchgeführt und umfassten ein breites Altersspektrum, vorwiegend Personen im mittleren und höheren Erwachsenenalter. Betrachteter Endpunkt war die Gesamtmortalität, analysiert in verschiedenen Studiengruppen, einschließlich kombinierter und nach Geschlecht stratifizierter Subgruppen.

Mayer-Davis et al. (2020) schätzten die Aussagekraft der Informationen als moderat ein, dass für Alkohol konsumierende Personen ein höherer durchschnittlicher Alkoholkonsum im Vergleich zu einem niedrigeren durchschnittlichen Alkoholkonsum mit einem erhöhten

Gesamtmortalitätsrisiko verbunden ist (207). Sie schätzten zudem die Aussagesicherheit der Informationen als moderat ein, dass ein episodischer starker Alkoholkonsum („Rauschtrinken“, „binge drinking“), definiert als Konsum von 5 oder mehr Getränken bei Männern bzw. 4 oder mehr Getränken bei Frauen während einer Gelegenheit, mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko verbunden ist und dass häufigeres Rauschtrinken verglichen mit seltenerem oder keinem Rauschtrinken bei Personen, die Alkohol konsumierten mit einem höherem Gesamtmortalitätsrisiko verbunden ist.
Für den Vergleich von lebenslang Abstinenten versus Personen, die Alkohol trinken, wurden 25 Studien identifiziert. Mayer-Davies et al. (2020) fanden Hinweise, dass ein geringer Alkoholkonsum im Vergleich zu keinem Alkoholkonsum mit einem geringeren Mortalitätsrisiko verbunden ist (sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias, Indirektheit und Inkonsistenz]) (207). Ungefähr die Hälfte der Studien berichtete über signifikante Ergebnisse, dass ein niedriger durchschnittlicher Alkoholkonsum (insbesondere ohne Rauschtrinken) mit einem geringeren Risiko einer Gesamtmortalität verbunden ist, ungefähr die Hälfte der Studien gab keinen signifikanten Zusammenhang an, und zwei Studien berichteten eine signifikant höhere Mortalität. Das Durchschnittsvolumen des konsumierten Alkohols wurde unterschiedlich definiert.

Die systematische Übersichtsarbeit von Kuitunen-Paul und Roerecke (208) zielte darauf ab, den Zusammenhang zwischen den Punktzahlen des Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) und der Gesamtmortalität zu untersuchen. Sie umfasste sieben Beobachtungsstudien mit insgesamt 309991 Teilnehmern und 18920 beobachteten Todesfällen. Die Einschlusskriterien erforderten, dass Studien AUDIT-Punktzahlen zur Bewertung des Trinkverhaltens verwendeten und über die Gesamtmortalität berichteten, mit Anpassungen für mindestens das Alter. Die Studie fand ebenfalls Hinweise, dass risikoreicher Alkoholkonsum (definiert als AUDIT-10 ≥8 oder AUDIT-C ≥4) im Vergleich zu moderatem Alkoholkonsum mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war (RR: 1,24
[95% KI: 1,12; 1,37] (geringe Aussagesicherheit der Informationen [Herabstufung wegen Risiko für Bias]).

Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

Die systematische Übersichtsarbeit von Zhao et al. 2017 (214) untersuchte den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Sterblichkeit infolge koronarer Herzkrankheit (KHK). Die Arbeit berücksichtigte die Daten von 45 prospektiven Studien (2913140 Probanden und 65476 Todesfälle). Ziel der Arbeit war es u.a. mögliche Quellen für Verzerrungen zu berücksichtigen. Hierzu zählten insbesondere Probleme mit der Fehlklassifizierung von Personen, die (ehemals) Alkohol konsumierten als Abstinente; das Ausmaß, in dem Studien andere koronare Risikofaktoren, Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit der Studienteilnehmenden berücksichtigten; ob zuvor erkrankte Personen in ausgewählten Studien ausgeschlossen wurden und wie der Alkoholkonsum gemessen wurde. Die Studien stammten hauptsächlich aus Ländern mit überwiegend weißer Bevölkerung.

In der Analyse dienten Personen, die keinen Alkohol zu Studieneinschluss konsumierten, als Referenzgruppe. Die Definition dieser Gruppe variierte über die unterschiedlichen Studien.

In adjustierten Modellen zeigten sich im Vergleich zu dieser Referenzgruppe, unter Berücksichtigung aller Studien, Hinweise auf eine mögliche kardioprotektive Wirkung, die jedoch mit steigender Alkoholdosis geringer wurde (214):

- Bis 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 1,00 [95% KI: 0,82; 1,20] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])
- 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,80 [95% KI: 0,69; 0,93] (Geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias])
- 25 bis <45 g/d versus Abstinenz: RR: 0,80 [95% KI: 0,69; 0,94] (Geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias])
- 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 0,86 [95% KI: 0,73; 1,01] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])
- ≥65 g/d versus Abstinenz: RR: 0,95 [95% KI: 0,79; 1,13] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])

Die Analyse zeigten unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht (p-Wert für Interaktion = 0,024). Es fanden sich bei Männern stärkere Effekte im Sinne einer kardioprotektiven Wirkung des Alkohols als bei Frauen.

Koronare Mortalität Frauen (214):

- < 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 0,96 [95% KI: 0,76; 1,22] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])
- 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,81 [95% KI: 0,66; 0,99] (geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias])
- 25 bis <45 g/d versus Abstinenz: RR: 0,96 [95% KI: 0,76; 1,22] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])
- 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,03 [95% KI: 0,78; 1,36] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])
- ≥65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,08 [95% KI: 0,71; 1,65] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])

Koronare Mortalität Männer (214):

- < 1,30 g/d versus Abstinenz: RR: 1,24 [95% KI: 1,00; 1,55] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])
- 1,30 bis <25 g/d versus Abstinenz: RR: 0,86 [95% KI: 0,74; 0,99] (geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias])
- 25 bis <45 g/d versus Abstinenz: RR: 0,84 [95% KI: 0,72; 0,97] (geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias])
- 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 0,89 [95% KI: 0,77; 1,04] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])
- ≥65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,03 [95% KI: 0,87; 1,22] (Sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlender Präzision])

Es ergaben sich jedoch eine Reihe von Hinweisen, die eine kardioprotektive Wirkung des Alkohols als insgesamt fraglich oder zumindest geringer erscheinen lassen. Beschränkten Zhao et al. (2017) die Analyse auf die 5 Studien mit besserer methodischer Qualität (geringes Risiko einer Fehlklassifikation von Personen, die ehemals Alkohol konsumierten, Kontrolle für Raucherstatus, Studienteilnehmende hatten bei der Aufnahme ein Durchschnittsalter von höchstens 60 Jahren und wurden bis zu einem Durchschnittsalter von mindestens 55 Jahren nachbeobachtet, angemessene Operationalisierung des Alkoholkonsums), fanden sich zwar noch numerische Hinweise auf eine kardioprotektive Wirkung, diese waren jedoch nicht mehr signifikant. Beruhten die Analysen auf Studien, in denen für kardiale Vorerkrankungen zu

Studieneinschluss kontrolliert wurde, zeigten sich in den adjustierten Analysen über alle Alkohol-konsumierenden Gruppen hinweg numerisch höhere und statistisch nicht signifikante Schätzer für das relative Risiko.

Zhao et al. (2017) fanden Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen dem medianen Alter der jeweiligen Kohorte und dem Sterblichkeitsrisiko (p-Wert für Interaktion = 0,009) (214). Beruhten die Analysen auf Studien, in denen das mediane Alter zu Studieneinschluss zwischen 19 und 55 Jahren lag, fanden sich nur für den Vergleich von geringem Alkoholkonsum (1,3 bis <25 g/d) versus Abstinenz ein numerischer, aber nicht mehr signifikanter Hinweis auf eine kardioprotektive Wirkung des Alkohols (RR 0,95 [95% KI: 0,75; 1,21]). In den anderen Vergleichen sprachen auch die Punktschätzer gegen eine kardioprotektive Wirkung des Alkohols (25 bis <45g/d versus Abstinenz: RR 1,04 [95% KI: 0,81; 1,34]; 45 bis <65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,07 [95% KI: 0,83; 1,39]; ≥65 g/d versus Abstinenz: RR: 1,15 [95% KI: 0,86; 1,52]). In Studien mit einem geringeren Alter zu Studienbeginn ist das Verzerrungspotential durch Selektionseffekte und konkurrierende Ereignisse geringer als in Studien, in denen die Teilnehmenden zu Studienbeginn bereits älter sind (215).

Yoon et al. 2020 (209) untersuchten die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Alkoholkonsum und inzidenten Herz-Kreislauf-Erkrankungen mittels einer Meta-Analyse von sieben Kohortenstudien, die für die potenziellen Störfaktoren Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Hypertonie oder Blutdruck, Diabetes sowie Dyslipidämie oder Cholesterinspiegel adjustierten. Die Ergebnisse der Studie zeigten einen j-förmigen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Männern. Ein Grenzwert für die zu konsumierende Alkoholmenge, ab dem das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu steigen beginnt, konnte jedoch nicht ermittelt werden. Des Weiteren zeigten sich Hinweise, dass sowohl leichter bis mäßiger Alkoholkonsum (10,1 bis 20 g/d: RR 0,68 [95% KI: 0,57; 0,81]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) als auch mäßiger Alkoholkonsum (20,1 bis 40 g/d: RR 0,72 [95% KI: 0,58; 0,90]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) im Vergleich zu Abstinenz bei Männern das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankung senkte. Yoon et al. (2020) identifizierten nicht genügend Studien, um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Frauen zu identifizieren oder zu bestimmen. In der Analyse der Studien, die sowohl Männer als auch Frauen einschlossen, konnte keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung gezeigt werden.

Des Weiteren untersuchten Yoon et al. (2020) durch Subgruppenanalysen die mögliche protektive Wirkung von Alkoholkonsum differenziert nach Alter, Komorbiditäten und Geschlecht:

Leichter bis mäßiger Alkoholkonsum (10,1 bis 20 g/d) senkte im Vergleich zu Abstinenz das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Männern mit 1-2 Begleiterkrankungen (RR 0,64 [95% KI: 0,51; 0,80]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]). Bei denjenigen ohne Begleiterkrankungen und denjenigen mit 3-4 Begleiterkrankungen zeigte sich jedoch keine signifikante Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen: RR 0,54 [95% KI: 0,27; 1,08] bzw. 0,80 [95% KI: 0,58; 1,11] (jeweils sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlende Präzision]). Moderater Konsum senkte das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankung bei Männern ohne Komorbiditäten und mit 1-2 Komorbiditäten (RR 0,40 [95% KI: 0,19; 0,84] bzw. 0,71 [95% KI: 0,57; 0,88]) (jeweils geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]); bei Männern mit 3-4 Komorbiditäten senkte moderater Konsum jedoch nicht das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (RR 0,85 [95% KI: 0,61; 1,18]; sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlende Präzision]).

Bei Männern im Alter von 41 bis 65 Jahren senkte sowohl ein leichter bis mäßiger (10,1 bis 20 g/d) als auch ein mäßiger Konsum (10,1 bis 20 g/d) im Vergleich zur Abstinenz das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (RR 0,66 [95% KI: 0,54; 0,80] bzw. 0,71 [95% KI: 0,52; 0,96]) (jeweils geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]). In den Altersgruppen der < 40-Jährigen und < 20-Jährigen senkte dieser Alkoholkonsum jedoch nicht signifikant die Inzidenz der Herz-Kreislauf-Erkrankungen (sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlende Präzision]).

Bei den Frauen senkte nur leichter Konsum (0,01 bis 10 g/d) im Vergleich zur Abstinenz das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, und zwar bei den bis zu 40-Jährigen (RR 0,14 [95% KI: 0,05; 0,39]; sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlende Präzision]).

In der Analyse der Studien, die sowohl Männer als auch Frauen einschlossen, zeigte sich bei Yoon et al. (2020) für keine der verschiedenen Alkoholmengen eine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen (jeweils sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias und fehlende Präzision]).

Eine schädliche Auswirkung des Alkoholkonsums auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankung konnten bei Männern mit 3 bis 4 Begleiterkrankungen festgestellt werden (RR 2,00 [95% KI: 1,30; 3,06]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) (209).

Das Ziel von Larsson et al. (2016) (210) war es, Belege aus prospektiven Studien zum Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und verschiedenen Formen des Schlaganfalls (ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Blutung und Subarachnoidalblutung) zusammenzufassen. Die Meta-Analyse umfasste 27 prospektive Studien, die 19302 Fälle von ischämischem Schlaganfall, 2359 Fälle von intrazerebraler Blutung und 1164 Fälle von Subarachnoidalblutung abdeckten. Die Dauer der Nachbeobachtung lag zwischen 3,8 und 29,1 Jahren.

Es fanden sich Hinweise, dass leichter Alkoholkonsum, definiert als bis zu einem Getränk pro Tag, im Vergleich zu Abstinenz mit einem reduzierten Risiko für ischämischen Schlaganfall verbunden war (RR: 0,90 [95% KI: 0,85; 0,95]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]). Für einen mäßigen Alkoholkonsum, definiert als ein bis zwei Getränke pro Tag, zeigte sich RR von 0,92 [95% KI: 0,87; 0,97]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) für ischämischen Schlaganfall. Hoher Alkoholkonsum hingegen, definiert als mehr als zwei bis vier Getränke pro Tag, zeigte ein erhöhtes Risiko für ischämischen Schlaganfall (RR von 1,08 [95% KI: 1,01; 1,15]), und sehr hoher Alkoholkonsum, definiert als mehr als vier Getränke pro Tag, war mit einem nochmals erhöhten Risiko für ischämischen Schlaganfall verbunden (RR: 1,14 [95% KI: 1,02; 1,28]. Bezüglich intrazerebraler Blutungen erhöhte starkes Trinken das Risiko signifikant mit einem RR von 1,67 (95% KI: 1,25; 2,23). Ähnlich erhöhte starkes Trinken das Risiko für Subarachnoidalblutungen mit einem RR von 1,82 (95% KI: 1,18; 2,82). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass starker Alkoholkonsum, definiert als mehr als zwei Getränke pro Tag, das Risiko für alle Arten von Schlaganfällen, insbesondere für hämorrhagische Schlaganfälle, erhöht.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind Limitationen zu berücksichtigen. So nutzten die unterschiedlichen Studien unterschiedliche Definitionen für die Referenzgruppe (non-drinkers, never drinkers, or occasional drinkers). Studien zur Gesamtmortalität, die bei der Definition von Alkoholabstinenz Personen ausschlossen, welche gelegentlich (occasional drinkers) oder in der Vergangenheit (former drinker) Alkohol konsumiert hatten, zeigten eine erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität im Vergleich zu Studien, in denen diese nicht

ausgeschlossen wurden (206). Im Hinblick auf die koronare Mortalität findet sich ein erhöhtes Risiko für Personen, die nur in der Vergangenheit Alkohol konsumiert hatten (former drinkers) im Vergleich zu Personen, die nie Alkohol konsumiert hatten (never drinkers) (214). Der Einfluss des medianen Alters in den Studienpopulationen wurde nicht untersucht.

Eine Analyse der Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016 Alcohol Collaborators untersuchte die Frage nach einer Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Alkohol und 21 gesundheitsbezogenen Endpunkte auf der Basis von 592 Beobachtungsstudien (212). Für die Inzidenz der KHK, des Diabetes mellitus und ischämischer Schlaganfälle fanden sich Hinweise auf einen j-förmigen Zusammenhang, der jedoch nur für die KHK signifikant war. Für alle anderen betrachten Endpunkte fand sich ein monoton steigender Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem entsprechenden Gesundheitsrisiko.

Wood et al. (2018) poolten die individuellen Daten von 599.912 Studienteilnehmenden (83 prospektive Studien, durchgeführt in Industrieländern), die zu Studieneinschluss Alkohol konsumierten. Sie analysierten die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Alkoholkonsum und verschiedenen Endpunkten, wobei sie für Alter, Geschlecht, Rauchen und Diabetes mellitus kontrollierten. Sie fanden Hinweise auf eine mögliche protektive Wirkung von Alkohol im Hinblick auf nicht-tödliche Myokardinfarkte, während das Risiko für die Gesamtmortalität, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz, die hypertensive Herzerkrankung mit steigendem Alkoholkonsum anstieg. Anders als die beiden Metaanalysen auf Ebene aggregierter Daten (210,212) legte die IPD-Metanalyse keine protektive Wirkung eines geringen Alkoholkonsums im Hinblick auf die Inzidenz ischämischer Infarkte nahe, bzw. sie zeigte keinen j-förmigen, sondern einen linearen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Schlaganfallrisiko. Die Daten legten nahe, dass das geringste Sterblichkeitsrisiko bei einem Alkoholkonsum von ≤ 100 g pro Woche liegt.

8.5 Nahrungsergänzungsmittel

8.5-1 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	
Personen außerhalb einer Schwangerschaft, ohne chronische Erkrankungen und ohne Hinweise auf oder Nachweis eines Mangels a) soll von einer Supplementation von Betacarotin abgeraten werden. b) sollte die Supplementation von Vitamin D und Vitamin E nicht empfohlen werden.	Empfehlungsgrad A B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (216,217)	
Für den Vergleich Betacarotin Supplementierung versus Placebo oder Standardtherapie	
Gesamtmortalität (OR 1,06 [95% KI: 1,00; 1,12])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Mortalität (OR 1,10 [95% KI: 1,02; 1,19])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Herzinfarkte OR 0,94 [95% KI: 0,83; 1,07])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Schlaganfälle OR 1,01 [95% KI: 0,88; 1,15])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Für den Vergleich Vitamin D Supplementierung versus Placebo oder Standardtherapie	
Gesamtmortalität (OR 0,96 [95% KI: 0,91; 1,02])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Mortalität (OR 0,96 [95% KI: 0,87; 1,04])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Herzinfarkte (OR 1,02 [95% KI: 0,91; 1,14])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Schlaganfälle (OR 0,97 [95% KI: 0,88; 1,09])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Für den Vergleich Vitamin E Supplementierung versus Placebo oder Standardtherapie	
Gesamtmortalität (OR 1,02 [95% KI: 0,97; 1,07])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Mortalität (OR 0,88 [95% KI: 0,74; 1,04])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Herzinfarkte (OR 0,94 [95% KI: 0,82; 1,06])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Schlaganfälle (OR 0,97 [95% KI: 0,87; 1,09])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens	

Rationale:

Multivitaminpräparate oder Nahrungsergänzungsmittel zur Supplementierung oder mit antioxidativer Potenz werden häufig von Patient*innen selbst initiiert eingenommen oder sie fragen nach der hausärztlichen Einschätzung dazu – auch im Rahmen der Beratung zur kardiovaskulären Prävention. In der hausärztlichen Beratung soll vor allem auf Präparate hingewiesen werden, in denen entweder belastbare Evidenz für einen fehlenden Nutzen oder sogar einen Schaden besteht. Dies ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe für die Supplementierung mit Betacarotin- (mit und ohne Kombination mit Vitamin A) und Vitamin-E bzw. Vitamin D durch Monopräparate gegeben. Die starke Empfehlung bezüglich Betacarotin ist durch die negativen Effekte auf von der Leitliniengruppe vordefinierten Endpunkte begründet, bei Vitamin D und E finden sich Hinweise auf ein Schadenspotential bei gleichzeitig fehlendem Nutzennachweis im Kontext dieser Leitlinie.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gilt für diese Empfehlung keine grundsätzliche Einschränkung im Hinblick auf die Geschlechtszugehörigkeit, das Alter und die ethnische Zugehörigkeit. Für besondere Situationen und Populationen verweist die Leitliniengruppe jedoch auf die S3-Leitlinie „Beratung zur Vitamin D Substitution“ (AWMF-Register Nr. 053-056).

Für die übrigen in der Recherche berücksichtigten Supplementationen (Multivitamine, Vitamin B3, Vitamin B6, Folsäure, Vitamin C, Selen, Magnesium, Zink, Omega-3-Fettsäuren) schätzt die Leitliniengruppe die vorliegende Evidenz als nicht hinreichend ein, um eine Empfehlung für oder gegen deren Gebrauch zu geben. Eine Darstellung der Evidenz findet sich im Evidenzbericht.

Hintergrund:

Zur Frage nach der Wirksamkeit von verschiedenen Nahrungsergänzungen mit Vitaminen und Mineralien wurde eine umfassende systematische Evidenzsynthese berücksichtigt (216,217). O’Connor et al. (2021) schlossen RCTs (Nutzen und Schaden) und Beobachtungstudien (nur Schaden) zur Bewertung einer Nahrungsergänzung mit Multivitaminen/Mineralien (definiert als drei oder mehr Vitamine, Mineralien oder Kombinationen aus beiden ohne übermäßige Zugabe von Kräutern, Hormonen oder Medikamenten), einzelnen Nährstoffen (Folsäure, Vitamine B1, B2, B6, B12, D, E, C und A, Eisen, Zink, Magnesium, Niacin) und funktionsbezogenen Paaren (Kalzium/Vitamin D, Folsäure/Vitamin B12; Beta-Carotin/Vitamin A und Folsäure/Vitamin B6). Interessierende Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre und krebsspezifische Mortalität sowie Inzidenz von Krebs- und kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen (Myokardinfarkt, ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall). Ausgeschlossen wurden Studien, in denen mehrheitlich oder ausschließlich schwangere Frauen, Personen mit chronischen Erkrankungen oder Mangelernährung eingeschlossen wurden (216,217).

Beta-Carotin

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden von Betacarotin-Präparaten berücksichtigten O’Connor et al. (2021) 6 RCTs (112.820 Studienteilnehmende) und eine Beobachtungsstudie (121.700 Studienteilnehmende) (216,217). Die Mittelwerte des Alters lagen zwischen 49 bis 63 Jahren. Zwei RCTs schlossen nur Männer ein, ein RCT und die Beobachtungsstudie

schlossen nur Frauen ein. In den übrigen Studien lag der Anteil der Frauen zwischen 31 und 56%. Hinsichtlich der Einschlusskriterien fokussierte ein RCT auf männliche Ärzte, ein RCT auf männliche Raucher, eine Studie auf Erwachsene < 85 Jahre mit zuvor durch Biopsie nachgewiesenem Basal- oder Plattenepithelkarzinom, ein RCT auf Frauen > 45 Jahre (postmenopausal oder ohne Kinderwunsch), ein RCT auf Männer im Alter von 45-69 Jahren mit Exposition für Rauchen oder Asbest, ein RCT auf Erwachsene im Alter von 20-69 Jahren und eine Kohortenstudie auf registrierte Krankenschwestern (Alter 30-55 Jahre, postmenopausal). In den RCTs lagen die Betacarotin-Dosen zwischen 20 und 50 mg/Tag (40000- 100000 µg Retinolaktivitätsäquivalent) und wurden in einem RCT zusammen mit hochdosiertem Vitamin A (25.000 IE/Tag) und in einem RCT in einem von zwei aktiven Studienarmen in Kombination mit Vitamin E verabreicht. Die Anwendungsdauer reichte von vier bis zu zwölf Jahren. Nur für zwei RCTs wurden Betacarotin und Vitamin-A-Werte zu Studienbeginn berichtet.

Die gepoolten Effektschätzer und deren Konfidenzintervalle weisen darauf hin, dass eine Supplementierung mit Betacarotin-Präparaten mit einem allenfalls nicht-relevanten Nutzen, aber möglicherweise relevanten Schaden hinsichtlich der Gesamtmortalität (OR 1,06 [95% KI: 1,00; 1,12]; sechs RCTs; 112.820 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]) und einem möglicherweise geringen bis relevanten Schaden hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität (OR 1,10 [95% KI: 1,02; 1,19]; fünf RCTs; 94.506 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]) einhergeht. Die Aussagesicherheit der Evidenz für kardiovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkte und Schlaganfälle schätzten O'Connor et al. (2021) jeweils als gering ein [Herabstufung wegen Inkonsistenz und fehlender Präzision]: kardiovaskuläre Ereignisse OR 1,01 [95% KI: 0,92; 1,10]; zwei RCTs; 94.506 Studienteilnehmende; Herzinfarkte OR 0,94 [95% KI: 0,83; 1,07]; zwei RCTs; 61.947 Studienteilnehmende; Schlaganfälle OR 1,01 [95% KI: 0,88; 1,15]; zwei RCTs; 61.947 Studienteilnehmende.

Nur eine RCT machte Angaben zu möglichen Effektmodifikationen im Hinblick auf die Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht und fand Hinweise für Schäden vor allem bei Frauen. Ansonsten berichtete keine Studie über Ergebnisse zu möglichen Effektmodifikationen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit.

Im Hinblick auf Krebserkrankungen berichteten O'Connor et al. (2021) ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs (OR 1,20 (95 %-KI: 1,01; 1,42); vier RCTs, 94 830]; moderate Qualität der Evidenz).

Vitamin D

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden von Vitamin D berücksichtigten O'Connor et al. (2021) 38 RCTs (123.140 Studienteilnehmende) und drei Kohortenstudien (289.659 Studienteilnehmende) (216,217). Das Durchschnittsalter lag bei ≥ 60 Jahren (gewichtetes Durchschnittsalter 66 Jahre), in den meisten Studien waren die Teilnehmenden mehrheitlich oder ausschließlich weiblich (gewichteter Mittelwert: 75 %). Die drei größten Studien waren die Women's Health Initiative (WHI, 36.282 Studienteilnehmende), die VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL, 25.871 Studienteilnehmende) und D-Health (21.315 Studienteilnehmende).

In 23 RCTs wurde allein Vitamin D gegeben, in neun RCTs wurde Vitamin D in Kombination mit Calcium verabreicht und in drei Studien wurden Vitamin D in einem Studienarm allein und in einem Studienarm in Kombination mit Calcium gegebenen. In den RCTs lagen die Vitamin D Dosen zwischen 20 und 5000 IE/Tag, in 22 RCTs zwischen 800 und 2000 IE/Tag. Mit einer Ausnahme lag in allen RCTs die maximale Dosierung bei < 4000 IE/Tag. Die Anwendungsdauer lag zwischen einem Monat und sieben Jahren, die Dauer der Nachbeobachtung zwischen einem Monat und 11,9 Jahren. Für 26 RCTs wurden Vitamin D-Werte zu Studienbeginn berichtet.

Die gepoolten Effektschätzer und deren Konfidenzintervalle weisen darauf hin, dass eine Supplementierung mit Vitamin D mit keinem oder allenfalls geringem Nutzen hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität und Morbidität einhergeht: Gesamtmortalität OR 0,96 [95% KI: 0,91; 1,02]; 27 RCTs; 117.082 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]; kardiovaskuläre Mortalität OR 0,96 [95% KI: 0,87; 1,06]; neun RCTs; 98.422 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]; kardiovaskuläre Ereignisse OR 1,00 [95% KI: 0,95; 1,05]; sieben RCTs; 74.925 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz; Herzinfarkte OR 1,02 [95% KI: 0,91; 1,14]; sechs RCTs; 72.261 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision] und Schlaganfälle OR 0,97 [95% KI: 0,88; 1,09];

neun RCTs; 75.731 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision].

Es fanden sich Belege, dass kleinere Dosierungen mit größeren Effekten einhergehen, allerdings könnte dies auch Ausdruck eines zeitlichen Trends gewesen sein (ältere Studien nutzten geringere Dosierungen). Es fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder der Art der Dosierung (Bolusgabe versus tägliche kleinere Dosierungen). Über Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität wurde nur spärlich berichtet. Drei Studien fanden keine Belege für eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom Alter (drei RCTs) und zwei davon fanden auch keine Effektmodifikation durch das Geschlecht.

In 31 RCTs und drei Kohortenstudien wurde über unerwünschte Ereignisse berichtet. Unter den RCTs, die Angaben zum Anteil der Teilnehmenden mit unerwünschten Ereignissen (neun RCTs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (sieben RCTs) oder einem Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (neun RCTs) machten, wurde nur in einer Studie ein erhöhter Anteil von Studienabbrüchen in der Interventionsgruppe berichtet (postmenopausale Frauen, 10.000 IE/Woche Vitamin D plus 1000 mg/Tag Kalzium). Unter drei großen RCTs wurden in zweien Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Nierensteinen in der Interventionsgruppe berichtet, in einem RCT war der Unterschied signifikant (2,5% versus 2,1%; HR: 1,17 [95 % KI: 1,02; 1,34). Die Ergebnisse deuten auf ein erhöhtes Risiko für Nierensteine bei einer Einnahme von Vitamin D von sieben Jahren oder länger hin, insbesondere bei Dosen von 1000 IE/Tag oder mehr, mit oder ohne gleichzeitige Einnahme von Kalzium. In zwei der Kohortenstudien wurde nach 20 bis 26 Jahren ein erhöhtes Risiko für Nierensteine bei der Einnahme von 1000 IE/Tag oder mehr Vitamin D im Vergleich zu keiner Vitamin-D-Einnahme festgestellt, aber nur eines dieser Ergebnisse war statistisch signifikant. Limitationen bestehen darin, dass primäre Studienziele zumeist Knochendichte, Frakturen oder Stürze waren, zwei sehr große und einige kleinere RCTs betrachten jedoch kardiovaskuläre Endpunkte.

Es fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation im Hinblick auf Schäden in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Dosis.

Im Hinblick auf Krebserkrankungen berichteten O'Connor et al. (2021) keine Hinweise auf einen Nutzen (Inzidenz jedweder Krebserkrankung OR 0,98 [95% KI: 0,92; 1,03); 19 RCTs;

86899 Teilnehmende, geringe Qualität der Evidenz). Unter den größeren RCTs fanden zwei Hinweise in Richtung eines Nutzens und eines Hinweises in Richtung eines Schadens.

Vitamin E

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden von Vitamin E berücksichtigten O'Connor et al. (2021) neun RCTs (116.468 Studienteilnehmende) und zwei Beobachtungsstudien (149.043 Studienteilnehmende) (216,217). Die Spannweite des Alters lag bei 30 bis 80 Jahren. Drei RCTs und eine Beobachtungsstudie schlossen nur Männer ein, ein RCT und die Beobachtungsstudie schlossen nur Frauen ein. In den übrigen Studien lag der Anteil der Frauen zwischen 51 und 58%. Hinsichtlich der Einschlusskriterien fokussierte ein RCT auf männliche Ärzte, zwei RCT auf Rauchende, zwei Studien auf Erwachsene mit Fettstoffwechselstörungen, ein RCT auf Erwachsene mit frühem oder keinem Katarakt, ein RCT auf Frauen > 45 Jahre (postmenopausal oder ohne Kinderwunsch), ein RCT auf afroamerikanische Männer ≥ 50 Jahre und Männer mit anderer ethnischer Zugehörigkeit ≥ 55 Jahre, eine Beobachtungsstudie auf Männer im Alter von 20-69 Jahren und eine Kohortenstudie auf registrierte Krankenschwestern (Alter 30-55 Jahre, postmenopausal). In den RCTs lagen die Vitamin-E-Dosen zwischen 111 und 666 IE/Tag und in zwei RCTs wurde in einem von zwei aktiven Studienarmen eine Kombination mit Vitamin C bzw. Selen verabreicht. Die Anwendungsdauer reichte von drei bis zu 10 Jahren. Nur für zwei RCTs wurden Vitamin-E-Werte zu Studienbeginn berichtet.

Die gepoolten Effektschätzer und deren Konfidenzintervalle weisen darauf hin, dass eine Supplementierung mit Vitamin E mit keinem Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität (OR 1,02 [95% KI: 0,97; 1,07]; neun RCTs; 107.772 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]) einhergeht. Hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität gibt es bei moderater Aussagekraft der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision] Hinweise auf einen allenfalls geringen Nutzen: kardiovaskuläre Mortalität OR 0,88 [95% KI: 0,74; 1,04]; sechs RCTs; 77.144 Studienteilnehmende; kardiovaskulärer Ereignisse OR 0,96 [95% KI: 0,90; 1,04]; vier RCTs; 62.136 Studienteilnehmende; Herzinfarkte OR 0,94 [95% KI: 0,82; 1,06]; vier RCTs; 59.344 Studienteilnehmende; Schlaganfälle OR 0,97 [95% KI: 0,87; 1,09]; fünf RCTs; 76.777 Studienteilnehmende.

Ein RCT berichtete einen stärkeren Nutzen im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte unter Frauen ≥ 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Frauen (p-Wert für Interaktion = 0,008). Ansonsten berichteten keine Studien über Ergebnisse zu möglichen Effektmodifikationen im Hinblick auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit.

Zwei RCTs berichten ein erhöhtes Risiko für die Mortalität durch hämorrhagischen Schlaganfall in den Interventionsgruppen (PHS-II: 0,5 % versus 0,3 %, HR 1,74 [95% KI: 1,04; 2,9]; ATBC-Studie; 5% versus 0,3%, OR 1,50 [95% KI: 1,03; 2,20]). Ein RCT und eine Beobachtungsstudie fanden keine Hinweise auf eine erhöhte Kataraktinzidenz unter den Personen, die Vitamin E einnahmen, während eine weitere Beobachtungsstudie ein erhöhtes Risiko unter Männern berichtete, die Vitamin E einnahmen. Es fanden sich keine weiteren Hinweise auf unerwünschte Ereignisse, wobei die absoluten Zahlen insgesamt sehr gering sind.
Im Hinblick auf Krebserkrankungen berichteten O'Connor et al. (2021) keine Hinweise auf einen Nutzen (Inzidenz jedweder Krebserkrankung OR 1,02 [95% KI: 0,98; 1,08); fünf RCTs; 76777 Teilnehmende, moderate Qualität der Evidenz).

8.6 Verhaltensorientierte Beratung

8.6-1 Empfehlung konsensbasiert neu 2024	Empfehlungsgrad
Kriterien einer hausärztlichen Beratung zum gesundheitsbezogenen Verhalten (Lebensstil): a) In der Beratung sollen die individuellen Präferenzen, Ressourcen Möglichkeiten und Lebenssituationen der Patient*innen sowie ihre Veränderungsbereitschaft Berücksichtigung finden. b) Das Beratungsgespräch sollte auf einzelne Gesundheitsverhaltensweisen fokussieren, wobei die Auswahl durch die Präferenzen, Ressourcen und Änderungsbereitschaft der Patient*innen bestimmt wird. c) Die Kommunikation soll wertschätzend erfolgen. Eine Stigmatisierung soll dabei vermieden werden. d) Kernelemente einer kurzen motivierenden Beratung sind neben der Erhebung des jeweiligen Gesundheitsverhaltens und der Empfehlung zur Verhaltensänderung vor allem das Angebot von Unterstützung. In der Beratung sollten strukturierte Kurzberatungsansätze (z.B. 3As oder ABC/5As) sowie Elemente der motivierenden Gesprächsführung (z.B. 5Rs) Berücksichtigung finden.	EK
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens	

Hinweise zur Umsetzung der Empfehlung	
Informationsangebote zu den verschiedenen präventiven Handlungsoptionen Adressaten: Ärzt*innen und Patient*innen	
	Die zur Leitlinie gehörenden Patient*inneninformationen geben Informationen zu den verschiedenen präventiven Handlungsoptionen und können zur Vor- oder Nachbereitung eines Beratungsgespräches genutzt werden. (https://www.degam.de/leitlinie-s3-053-024).
	Das vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlichte Portal gesundheitsinformationen.de stellt unter anderem evidenzbasierte Informationen zu verschiedenen Handlungsoptionen zur Vermeidung von Herz- und Kreislauferkrankungen bereit. Diese können zur Vor- oder Nachbereitung eines Beratungsgespräches genutzt werden.

	„Was kann ich selbst für Herz und Gefäße tun?“ (https://www.gesundheitsinformation.de/was-kann-ich-selbst-fuer-herz-und-gefaesse-tun.html)
	Ziel der DECADE Webseite ist die Förderung des Selbstmanagements von Patientinnen zur Senkung des Herz-Kreislauf-Risikos. Adressatinnen sind Hausärzt*innen und Patient*innen. Patientinnen erhalten auf decade-herz.de evidenzbasierte Informationen, Entscheidungs- und Handlungshilfen. Das Angebot wurde als komplexe Intervention im Rahmen einer RCT evaluiert.(218)
Informationsangebote zu Beratungstechniken und -ansätzen Adressaten: Ärzt*innen	
	Das Package of Essential Noncommunicable (PEN) disease and healthy lifestyle interventions - Training modules for primary health care workers der WHO (219) bietet auf den Seiten 71-78 u.a. kurzgefasste Informationen zu Kurzberatungsansätzen (5As, 5Rs). Eine deutsche Übersetzung findet sich im Anhang der Leitlinie.

Rationale:

Die Empfehlungen in 8.1 bis 8.4 nennen Gesundheitsverhaltensweisen, für die es Hinweise auf einen Nutzen im Hinblick auf die in der Leitlinie betrachteten klinischen Endpunkte gibt. Diese Informationen allein führen jedoch meist nicht zu einer entsprechenden Verhaltensänderung. Im Rahmen einer hausärztlichen Beratung sollten weitere Faktoren berücksichtigen werden, wobei es nach Auffassung der Leitliniengruppe bislang kein einzelnes schlüssiges Gesamtkonzept für eine solche Beratung gibt. Eine nach den in Empfehlung 8.6-1 genannten Kriterien ausgelegte Beratung ist nach Auffassung der Leitliniengruppe geeignet, um den Nutzen für die Betroffenen zu erhöhen und Schaden zu vermeiden.

Das hausärztliche Setting bietet in diesem Zusammenhang Vorteile: So können aus anderen Beratungskontexten bereits Informationen und Erfahrungen dazu vorliegen, wo individuelle Präferenzen liegen, wie ausgeprägt Fähigkeiten und Bereitschaft zu eigenen Entscheidungen und deren Umsetzung sind, welche Erwartungen hinsichtlich der hausärztlichen Unterstützung bestehen und wie die für die zu treffende Entscheidung relevanten Kontextbedingungen aussehen. Weiterhin besteht die Möglichkeit wiederholter Beratungsangebote, um auf Änderungen beispielsweise der Präferenzen einzugehen.

Hintergrund:

Die Empfehlungen in 8.1 bis 8.4 nennen Gesundheitsverhaltensweisen, für die es Hinweise auf einen Nutzen im Hinblick auf die in der Leitlinie betrachteten klinischen Endpunkte gibt. Die Abwägung, ob der jeweilige Nutzen die Änderung des Verhaltens rechtfertigt, steht nach

entsprechender Information und Aufklärung den Betreffenden zu (siehe auch Empfehlung 5.2-1). In dieser Abwägung gibt es zunächst keine richtige oder falsche Entscheidung, sondern allenfalls unterschiedliche individuelle Präferenzen. So wäre der Eine bereit, jedes Medikament einzunehmen, wenn man ihm seine Zigaretten lässt – die Andere würde eher mit dem Rauchen aufhören, als eine Tablette einzunehmen.

Zur Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen gehört auch, dass neben oder statt den von der Leitliniengruppe berücksichtigten Endpunkten/Ergebnissen andere Kriterien in der Entscheidungsfindung eine zentrale Rolle spielen können. So kann es beispielsweise sein, dass eine Patientin sich in einer so schweren Lebenskrise befindet, dass Gespräche über Änderungen des Lebensstils sich zu diesem Zeitpunkt erübrigen. Individuelle Präferenzen können sich auch durch einen kulturellen, religiösen und biographischen Kontext ergeben. Persönliche Präferenzen können sich im Verlauf ändern. Daher sollte das Angebot zu wiederholten Gesprächen gemacht werden.

Wenn sich Menschen in diesen Abwägungen unsicher sind, können Hausärzt*innen durch Förderung der Motivation unterstützen. Auch Menschen, die grundsätzlich zu einer Verhaltensänderung bereit sind, können der Unterstützung bedürfen, da allein die Kenntnis und grundsätzliche Bereitschaft für ein bestimmtes Verhalten keine Gewähr für die erfolgreiche Umsetzung im Alltag sind.

Es erscheint weder möglich noch sinnvoll, in einem Beratungsgespräch zu allen in den Empfehlungen 8.1-8.5 genannten gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen im Detail zu beraten. Dies würde häufig auch die Aufmerksamkeitsspanne der Betroffenen überschreiten und ist situativ und individuell nicht angemessen. Zudem ist die in der Praxis zur Lebensstilberatung zur Verfügung stehende Zeit ebenfalls limitiert.(14) Vielmehr erscheint eine Priorisierung sinnvoll, die sich wiederum an den Gegebenheiten des Einzelfalls orientiert. Hierzu gehören im Wesentlichen die Präferenzen der Betroffenen (siehe oben), aber auch deren Veränderungsbereitschaft im Hinblick auf die verschiedenen Verhaltensweisen und die vorhandenen Ressourcen (siehe unten). Dabei spielt auch die Verfügbarkeit von unterstützenden Maßnahmen, wie z.B. Zugang zu Ernährungsberatung, Raucherberatung und lokalen Bewegungsangeboten eine Rolle (siehe auch Empfehlung 8.6-2).

Verschiedene Literaturübersichten nennen auf Basis überwiegend qualitativer Daten eine Vielzahl von fördernden und hemmenden Faktoren, wenn es um die Aufnahme oder Beibehaltung gesundheitsbezogener Verhaltensweisen geht (220–225). Menschen, die Unterstützung durch ihr soziales Umfeld und die Familie erfahren, haben höhere Chancen eine angestrebte Verhaltensweise im Alltag umzusetzen. Umgekehrt stehen geringe materielle Ressourcen in Verbindung mit Abhängigkeiten, Machtlosigkeit und geringen Entscheidungsspielräumen, also mit insgesamt geringerer Autonomie. Gerade bei der Umsetzung der Empfehlung zu einer gesunden Ernährung spielen neben Wissen und damit verbundenen Fähigkeiten auch zeitliche und finanzielle Ressourcen wichtige Rollen. Für Menschen mit einem Migrationshintergrund können zentrale Barrieren in der Sprache begründet sein. Eine Berücksichtigung der individuellen fördernden und hemmenden Faktoren führt nicht automatisch zu einer angestrebten Verhaltensänderung, aber sie vermeidet Schaden durch beispielsweise Überforderung, unangemessene Bewertungen oder Stigmatisierung. Gesundheitsbezogene Verhaltensweisen sind immer auch durch die Lebensbedingungen der Betroffenen bestimmt. Vor diesem Hintergrund warnen Hurrelmann und Richter vor der Gefahr einer individuellen Zuschreibung von Verantwortung („blaming the victim“) (226).

Eine *wertschätzende* Kommunikation bedeutet im Wesentlichen Respekt vor individuellen Präferenzen und Entscheidungen der Betroffenen, ohne diese zu be- bzw. verurteilen.

Zur inhaltlichen Ausgestaltung einer kurzen Beratung zum Gesundheitsverhalten wie zum Rauchstopp, zur Bewegungssteigerung oder Reduktion/Aufgabe des Alkoholkonsums gibt es verschiedene Konzepte. Für das hausärztliche Setting bieten sich insbesondere Kurzberatungsansätze wie die 5As-Methode („ask, advise, assess, assist, arrange“: Abfragen, Anraten zur Verhaltensänderung, Aufhörmotivation erheben, Assistieren durch Unterstützungsangebot, Arrangieren von Folgekontakten) oder die noch kürzere ABC-Methode („ask, brief advice, assist“) bzw. 3As-Methode („ask, advise, assist“) an (195,196,219,227,228). Diese sind, je nach Ansatz, erfahrungsgemäß innerhalb von etwa 5 bis 15 Minuten umsetzbar. Bei allen Kurzberatungsansätzen ist das konkrete Angebot der Unterstützung („assistieren“) zentral, wie z.B. durch eine gemeinsame Entscheidungsfindung und Zielsetzung, das Mitgeben von Informationsmaterial oder die Weiterleitung an qualifizierte weiterführende digitale, internetbasierte (z.B. der BZgA) oder regionale Hilfsangebote (Bewegungsangebote, Tabakentwöhnungskurse). Die aktuelle S3-Leitlinie

„Rauchen und Tabakabhängigkeit“ informiert diesbezüglich z.B. auch zur evidenzbasierten Pharmakotherapie zur Tabakentwöhnung (200). Bei fehlender Veränderungsbereitschaft kann zudem eine Kurzintervention zur Motivationsförderung erfolgen, z.B. über die 5Rs-Methode (219): Darstellung der individuellen Relevanz („relevance“) einer Verhaltensänderung und der individuellen Risiken („risks“) des bestehenden Verhaltens, die gemeinsame Erarbeitung positiver Folgen einer Verhaltensänderung („rewards“) sowie von Barrieren („roadblocks“) und Wiederholung dieser Beratung bei Folgekontakten („repetition“). Es kann derzeit keine eindeutige allgemeine Empfehlung gegeben werden, dass ein bestimmtes Beratungsmodell bevorzugt werden soll. Gegenüber der etwas längeren 5As-Methode haben die noch kürzeren Methoden (3As bzw. ABC) den Vorteil, einfach, schnell umsetzbar, unabhängig von Konsultationsanlass in nahezu jedes Arzt-Patienten-Gespräch integrierbar zu sein (195,227).

8.6-2 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	Empfehlungsgrad
Erwachsenen mit einem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko > 10% oder einem erhöhten altersbezogenen Risiko, die zu einer Umstellung des Ernährungs- und/oder Bewegungsverhalten[1] bereit sind, sollte eine strukturierte und intensive verhaltensorientierte Beratung empfohlen werden. Hinweis: [1)] Für die verhaltensorientierte Beratung von Menschen, die Tabak oder Nikotinprodukte konsumieren, verweisen wir auf die auf die S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung" (AWMF-Register Nr. 076-006) und für die Beratung von Menschen mit alkoholbezogenen Störungen auf die S3 Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" (AWMF-Register Nr. 076-001)	B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (229–233)	
Vergleich Verhaltensbezogene Beratung (siehe Tabelle 8) versus Standardversorgung	
Gesamtmortalität (RR 0,89 [95%-KI 0,71-1,11])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Kardiovaskuläre Ereignisse (RR 0,80 [95%-KI 0,73-0,87])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Herzinfarkte (RR 0,85 [95%-KI 0,70-1,02])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Schlaganfälle (RR 0,52 [95%-KI 0,25-1,10])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Tabelle 8: Kennzeichen verhaltensorientierter Beratung

Was kennzeichnet eine in Empfehlung 8.6-2 genannte verhaltensorientierte Beratung?
Wirksame verhaltensbezogene Beratungen variieren in der Zusammensetzung, umfassen aber häufig Folgendes:

- Beratung zu gesunder Ernährung (siehe Empfehlung 8.x) und/oder körperlicher Aktivität (siehe Empfehlung 8.x), häufig in Kombination (229,230)
- Intensive Beratung mit mehreren Kontakten über einen längeren Zeitraum (In den Studien im Median 12 Kontakte mit kumulativ 6 Stunden Kontaktzeit verteilt über 12 Monate). (229,230)
- Einzel- und Gruppensitzungen, häufig kombiniert, eventuell Unterstützung durch Einsatz digitaler und printbasierter Anwendungen und Informationsmaterial (229,230)
- Anwendung von Techniken der Verhaltensänderung (z.B. Ergebnisziele setzen, Selbstbeobachtung des Verhaltens) und Beratungsansätzen (z.B. motivierende Gesprächsführung) (229,230)
- Leistungserbringung durch medizinisch und hinsichtlich Beratungstechniken geschultes Personal (229,230)
- Berücksichtigung der persönlichen Lebenswelt und sozialen Lage der Patient*innen (16)

Begründung/Rationale:

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagekraft der Evidenz als moderat bis hoch ein, dass das Angebot einer intensiven Beratungsintervention zum Ernährungs- und Bewegungsverhalten bei Menschen mit einem erhöhtem kardiovaskulären Risiko das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle reduziert (229,231). Ausgehend von einem kardiovaskulären Risiko von 10% liegt bei einer 20-prozentigen relativen Risikoreduktion die NNT bei 50. Bei der Festlegung der Empfehlungsstärke wurde zudem berücksichtigt, dass es bei geringer Aussagekraft der Evidenz einerseits keine überzeugenden Hinweise auf eine klinisch relevante Reduktion der Sterblichkeit oder eine Verbesserung der Lebensqualität, andererseits auch keine Hinweise auf einen relevanten Schaden durch die Intervention gibt (229,231).

Für Menschen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren gibt es Hinweise aus Evidenz von niedriger bis moderater Aussagekraft, dass Interventionen zur Änderung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens subklinische Endpunkte wie den Blutdruck, Lipidparameter und das Köpergewicht im geringen Maße verbessern. Die Leitliniengruppe sieht bei geringer Aussagesicherheit der Evidenz aber keine belastbaren Hinweise, dass solche Interventionen bei Menschen ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko die Lebensqualität verbessern oder das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren (230). Zudem wird der erhebliche Bedarf an zeitlichen und personellen Ressourcen von entsprechend qualifiziertem Fachpersonal berücksichtigt. Daher bezieht sich die Empfehlung nur auf Menschen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gilt für diese Empfehlung keine grundsätzliche Einschränkung im Hinblick auf die Geschlechtszugehörigkeit, das Alter, die ethnische Zugehörigkeit und dem Vorliegen einer oder mehrerer häufiger chronischer Erkrankungen.

Für die verhaltensorientierte Beratung von Menschen, die Tabak rauchen, und von Menschen mit alkoholbezogenen Störungen wird auf die S3-Leitlinien “Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung” (AWMF-Register Nr. 076-006) (200) sowie „ Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ (AWMF-Register Nr. 076-001) (213) verwiesen. Evidenz von moderater bis hoher Aussagesicherheit weist beispielsweise darauf hin, dass bereits regelmäßige Kurzberatungen (Dauer < 3 Minuten) im Vergleich zu keiner Intervention (195,196) und intensivere Beratungsangebote (Einzel- und Gruppensitzungen) im Vergleich zu Minimalinterventionen (196–199) die Wahrscheinlichkeit eines Rauchstopps erhöhen.

Tabelle 9: Hinweise zur Umsetzung der Empfehlung

Hinweise zur Umsetzung der Empfehlung (hausärztliche Optionen zur weiteren Unterstützung der Lebensstilveränderung) (siehe auch Übersichten für örtliche Angebote der Prävention und Gesundheitsförderung im Anhang auf Seite 234ff)
Ärztliche Präventionsempfehlung (verhaltensbezogene Primärprävention nach § 20 Abs. 5 SGB V) Ziele und Adressaten: • Vermeidung von Krankheiten (Primärprävention) • Gesunde Menschen und Menschen mit einem Risiko für eine Erkrankung „Verordnung“: • Präventionsempfehlung in Form einer ärztlichen Bescheinigung (Formular 36) • Kann für Handlungsfelder Bewegungsgewohnheiten, Ernährung, Stress- und Ressourcenmanagement, Suchtmittelkonsum ausgestellt werden • Die Präventionsempfehlung in Form einer ärztlichen Bescheinigung soll bei der Beantragung von Leistungen zur verhaltensbezogenen Prävention von den Krankenkassen berücksichtigt werden. Es ist Patient*innen ebenfalls möglich, ohne eine ärztliche Präventionsempfehlung entsprechende Leistungen oder Zuschüsse bei ihrer Krankenkasse zu beantragen. • Übersicht zertifizierter Angebote Kostenübernahme: • Kann-/Satzungsleistung, Versicherte müssen mit der Krankenkasse die Kostenübernahme im Einzelfall klären. • Voraussetzung ist eine Zertifizierung der Präventionsleistung durch die Zentrale Prüfstelle für Prävention unter Berücksichtigung einheitlicher Kriterien. (234) • Bei zertifizierten Leistungen werden i.d.R. bis zu 80 – 90 % von den Krankenversicherungen übernommen. • Die ärztliche Präventionsempfehlung ist nicht zwingend notwendig, sie soll aber bei der Beantragung von Leistungen zur verhaltensbezogenen Prävention von den Krankenkassen berücksichtigt werden.
Hinweis auf Angebote der Primärprävention und Gesundheitsförderung in außerbetrieblichen und betrieblichen Settings (§§ 20a und 20b SGB V) • Gesetzliche Krankenkassen haben nach § 20 SGB V den Auftrag, Angebote der Primärprävention auch in Settings zu unterstützen. • In der individuellen hausärztlichen Beratung können Patient*innen angeregt werden, sich bei ihrem Arbeitgeber nach Betrieblicher Gesundheitsförderung zu erkundigen oder nach offenen gesundheitsbezogenen Angeboten ihrer Kommune zu schauen.
Hinweis auf Präventionsleistungen der Rentenversicherung nach § 14 Abs.1 SGB VI Ziele und Adressaten: • Ersten gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Berufstätigen entgegenwirken, um schwerere Erkrankungen zu vermeiden • Das Programm „RV fit“ enthält Elemente zur Förderung von Bewegung, gesunder Ernährung sowie Reduktion von Stress und ermöglicht das Ausprobieren und Einüben neuer Verhaltensweisen. • Es wird in und von anerkannten Rehabilitations- und Nachsorgeeinrichtungen über 6 Monate durchgeführt (überwiegend wohnortnah und berufsbegleitend, mit kurzer stationärer oder ganztägig ambulanter Start- und Abschlussphase).

„Verordnung“:

- Sozialversicherungspflichtig Beschäftigte beantragen diese Leistung selbst bei ihrer Rentenversicherung (Formular G0180)
- Eine formale ärztliche Verordnung oder ein Befundbericht an die Rentenversicherung sind nicht erforderlich
- Ablauf und Ergebnisse der Präventionsleistung werden von anbietenden Einrichtungen dokumentiert und den Teilnehmenden zur Verfügung gestellt

Kostenübernahme:

- Die Teilnahme ist bei Bewilligung kosten- und zuzahlungsfrei, wobei in der zweiten Hälfte der ambulanten Trainingsphase eigenständig und ggf. eigenfinanziert weitertrainiert werden soll
- Für Start- und Abschlussphase erfolgt eine Freistellung von der Arbeit mit Entgeltfortzahlung, Fahrtkosten werden übernommen
- Weitere Informationen, örtliche Anbieter und Antragsformular für Versicherte https://www.rv-fit.de/

Bei Menschen mit bestimmten Vorerkrankungen und/oder Behinderungen kommen weitere Umsetzungsmöglichkeiten in Frage:

Schulungen in Disease-Management-Programmen (DMP)

Ziele und Adressaten: Menschen, die an einem DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 und/oder Adipositas teilnehmen

„Verordnung“: Die Schulungen zum Ernährungs- und Bewegungsverhalten sind Teil des DMP und werden von den behandelnden Ärzt*innen oder besonders geschulten medizinischen Fachangestellten durchgeführt.

Kostenübernahme:

- Vertragsärzt*innen wird der Aufwand für die Schulungen über die quartalsweise Honorarabrechnung erstattet.
- Für Patient*innen ist die Teilnahme kostenfrei.

Ernährungstherapie als ergänzende Leistung zur medizinischen Reha nach § 43 SGB V

Ziele und Adressaten:

- Behandlung einer bestehenden Erkrankung, Ernährungstherapie soll die Behandlung ernährungsbedingter Krankheiten ergänzen oder krankheitsbedingte Ernährungsprobleme lindern (Sekundär- bzw. Tertiärprävention)
- Erkrankte Menschen; zu den im Kontext dieser Leitlinie relevanten Erkrankungen gehören z.B. Bluthochdruck, metabolische Erkrankungen wie Übergewicht, Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen

„Verordnung“:

- Ärztliche Notwendigkeitsbescheinigung: die Ärztin oder der Arzt muss bestätigen, dass eine ernährungsbedingte und behandlungsbedürftige Erkrankung vorliegt. Auch hierzu kann in der Prävention das o.g. Formular Muster 36 der gesetzlichen Krankenversicherung genutzt werden.

Kostenübernahme:

- Kann-/Satzungsleistung, Versicherte müssen einen Antrag bei Krankenkasse stellen. Hierzu werden benötigt:
    - ärztliche Notwendigkeitsbescheinigung
    - Kostenvoranschlag für die Ernährungstherapie

○ Angaben zur Qualifikation der Ernährungstherapeutin oder des Ernährungstherapeuten. Die Krankenkasse übernimmt die Kosten nur, wenn eine qualifizierte Fachkraft behandelt (z.B. Diätassistentinnen und -assistenten mit staatlich anerkanntem Fachschulabschluss, Ärztinnen und Ärzte mit Zusatzausbildung in Ernährungsmedizin, Ökotrophologinnen und -trophologen, Ernährungswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler mit entsprechender Zusatzausbildung)
Rehabilitationssport als ergänzende Leistung nach § 64 SGB IX Ziele und Adressaten: • Menschen mit Behinderungen bzw. von Behinderung bedrohte Menschen. • Gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern und ihre Teilhabe am Arbeitsleben möglichst auf Dauer zu sichern. • Rehabilitationssport umfasst Übungen, die unter fachkundiger Anleitung in der Gruppe im Rahmen regelmäßig abgehaltener Übungsveranstaltungen durchgeführt werden (z.B. Herzsport bei chronischen Herzerkrankungen). „Verordnung“: • Antrag bei der Krankenversicherung auf Kostenübernahme für Rehabilitationssport und Funktionstraining (Formular 56) • Im Anschluss an eine Rehabilitationsleistung bei Erwerbstätigen zu Lasten der Rentenversicherung (s.u.) erfolgt die Empfehlung durch die Ärzt*innen in der Reha-Einrichtung, verbunden mit direkter Kostenübernahme. Kostenübernahme: • Angebote des Rehabilitationssports werden durch den Deutschen Behindertensportverband (DBS) und die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR) zertifiziert. Voraussetzung ist u.a. die Qualifikation der Übungsleitenden und eine Beratung durch den Anbieter vor Aufnahme in die Gruppe. • Die gesetzliche Krankenversicherung genehmigt im Regelfall 50 bzw. bei Herzsport 90 Übungseinheiten, die innerhalb von 18 bzw. 24 Monaten wahrgenommen werden können. • Folgeverordnungen sind z.T. möglich, langfristig sollen Versicherte aber zum eigenständigen, ggf. eigenfinanzierten Training angeregt werden.
Leistungen zur medizinischen Rehabilitation nach § 42 SGB IX Ziele und Adressaten: • Menschen mit Behinderungen bzw. von Behinderung bedrohte Menschen: Abwendung chronischer Krankheiten bzw. Verhütung einer Verschlimmerung (z.B. bei metabolischem Syndrom, Diabetes Mellitus Typ 2), Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit vermeiden • Medizinische Rehabilitation beruht auf dem bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell und ist multimodal/interdisziplinär. Sie kombiniert Gruppen- und Einzelanwendungen aus den Bereichen Bewegung, Physiotherapie, Ernährung, Psychologie, Stressbewältigung, Ergotherapie, sozialdienstliche Beratung sowie weitere ärztliche und therapeutische Leistungen.

- Sie wird stationär oder ambulant (teilstationär) in anerkannten, auf bestimmte Indikationen spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen erbracht und dauert i.d.R. 3 Wochen

„Verordnung“:

- Begründung der Notwendigkeit nicht durch Diagnosen, sondern durch sozialmedizinische Beurteilung: Reha-Bedürftigkeit, Reha-Fähigkeit und eine positive Reha-Erfolgsprognose müssen gegeben sein.
- Bei Erwerbstätigen ist i.d.R. die Rentenversicherung der zuständige Kostenträger, Antragstellung durch die Versicherten (Formular G0100) mit ärztlichem Befundbericht (Formular S0051), Aufwandsentschädigung für Hausarztpraxis zahlbar
- Für Nicht-Erwerbstätige bzw. Menschen in Altersrente erfolgt die Verordnung i.d.R. über die Krankenkasse (Formular Muster 61)

Kostenübernahme:

- Der Kostenträger zahlt die Rehabilitation und ggf. unterhaltssichernde Leistungen (bei Ausfall des Erwerbseinkommens) sowie ergänzende Leistungen (z.B. Fahrtkosten, ggf. Kinderbetreuung)
- Für Patient*innen können Zuzahlungen von 10 Euro pro Tag anfallen

Hintergrund:

O'Connor et al. (2020) untersuchten den Nutzen (Gesamtmortalität und klinisch relevante kardiovaskuläre Endpunkte, subklinische Endpunkte und gesundheitsbezogenes Verhalten) und Schaden von verhaltensbezogenen Beratungsintervention zur Verbesserung der Ernährung und Steigerung der körperlichen Aktivität bei Erwachsenen mit kardiovaskulären Risikofaktoren (229,231).

Berücksichtigt wurden RCTs, die Personen aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bzw. dem Vorliegen verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren einschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien, die vornehmlich (Anteil > 50%) Personen mit kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. einem (Prä-) Diabetes Mellitus einschlossen und Studien mit einem hohem Verzerrungspotential.

Über alle Endpunkte wurden insgesamt 94 randomisierte (RCT) und clusterrandomisierte (CRT) Studien eingeschlossen. Über alle Studien, die Angaben machten (berichtet wurde jeweils der gewichtete Mittel- oder Anteilswert) lag der Anteil der weiblichen Studienteilnehmenden bei 49,5% und das Durchschnittsalter (SD) lag bei 56,0 (8,3) Jahren. In 11 Studien lag das Mindestalter bei ≥ 50 Jahren. Insgesamt 62,0% der Teilnehmenden hatten Bluthochdruck, 70,3% hatten Dyslipidämie, 20,2% hatten Diabetes mellitus, 2,8% eine bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung und 22,7% rauchten. Über alle Studien lag der mittlere (SD) Ausgangs-BMI bei 29,8 (2,6) kg/m2. Insgesamt 19 Studien (20,2%) schlossen ausschließlich Personen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status ein.

Insgesamt 24 Studien machten Angaben zu den klinischen Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse. So weit berichtet, lag in diesen Studien der Mittelwert des Alters zwischen 39-67 Jahren und der Anteil der Frauen zwischen 0 und 72%. Insgesamt 8 Studien machten keine Angaben zum Anteil der Personen mit Diabetes mellitus. Bei 6 Studien lag der Anteilswert bei 0%, bei den übrigen 10 Studien variierte er zwischen 23 und 49%. In 13 Studien wurden Personen aufgrund des Vorliegens mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren eingeschlossen. Einen im Hinblick auf die Fallzahl bedeutenden Evidenzbaustein der Übersichtsarbeit stellt die PREDIMED Studie dar (166). In dieser Studie wurden Männer (55 bis 80 Jahre alt) oder Frauen (60 bis 80 Jahre alt) ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen eingeschlossen, die entweder Diabetes mellitus Typ 2 (49% der Teilnehmenden) oder mindestens drei weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten: Rauchen (14% der

Teilnehmenden), Bluthochdruck (83% der Teilnehmenden), Fettstoffwechselstörung (72% der Teilnehmenden), Übergewicht (93% der Teilnehmenden) oder eine positive Familienanamnese für eine vorzeitige koronare Herzkrankheit.

In den insgesamt 120 Interventionsarmen aller 92 Studien bezog sich die Beratung in 67,5% sowohl auf Ernährung als auch körperliche Aktivität, in 27,5% nur auf Ernährung und in 5,0% ausschließlich auf die körperliche Aktivität. Bezogen auf die Ernährung wurden den Teilnehmenden typischerweise dazu geraten, den Verzehr von Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, gesunden Fetten und Fisch zu steigern und den Verzehr von gesättigten Fettsäuren, Natrium, Süßigkeiten und zugesetztem Zucker zu reduzieren. Als benannte Ernährungsmuster wurden die DASH-Diät und die Mittelmeerdiät in mehreren Interventionen eingesetzt.

Hinsichtlich der Intensität lag der Median (IQR) der Anzahl der Kontakte bei 12 (5–27), die sich über im Median 12 Monate (6–18) erstreckten. Die Anzahl der persönlichen Kontaktstunden mit Intervenierenden lag im Median (IQR) bei 6 Stunden (2,2–15,8). In 6 % der Interventionen war die Gesamtkontaktzeit < 30 Minuten, in 49% lag sie zwischen 30 Minuten und 6 Stunden und in 45% über 6 Stunden. Als untere Grenze für eine wirksame Intervention nannten O'Connor et al. (2020) 1 Stunde verteilt auf zwei Sitzungen.

In fast allen Interventionen wurden in irgendeiner Form und Anzahl Einzelgespräche angeboten, in 7,5% gab es ausschließlich Gruppensitzungen und 3,3% der Interventionen waren vollständig computer- und/oder papierbasiert.

In 36% der Interventionen wurde der Einsatz der motivierenden Gesprächsführung beschrieben. Weiterhin wurden häufig typische Techniken zur Förderung einer Verhaltensänderung als Teil der Intervention beschrieben, wie Zielsetzung, Problemlösung und Selbstüberwachung. Primär versorgende Gesundheitsprofessionelle (z.B. Hausärzt*innen) waren in 22,5% an der Durchführung der Interventionen beteiligt, in 6,7% wurden die Interventionen fast ausschließlich in der Primärversorgung durchgeführt. Zu den weiteren Intervenierenden gehörten Ernährungsberater*innen, zertifizierte Diätassistent*innen, Pflegefachpersonal, in Verhaltensmodifikation geschulte Berater*innen mit Qualifikationen auf Master- und Promotionsniveau sowie Lifestyle-Coaches.

In den meisten Studien absolvierten mehr als zwei Drittel der Interventionsteilnehmenden mindestens die Hälfte der Interventionssitzungen. Typischerweise gingen die Teilnahmequoten im Verlauf der Intervention zurück.

In der Gesamtschau der Ergebnisse konnten O'Connor et al. (2020) keine einzelne optimale oder repräsentative Intervention identifizieren, sondern stellten fest, dass eine breite Palette von Ansätzen eine Wirksamkeit zeigte.

Es zeigte sich eine numerische und statistisch signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (RR 0,80 [95%-KI 0,73-0,87]; 8 RCTs; 12.551 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz). Die Ergebnisse zeigten weiterhin eine numerische, aber statistisch nicht signifikante Reduktion des Gesamtsterblichkeitsrisikos (RR 0,89 [95%-KI 0,71-1,11]; 18 RCTs; 17.939 Studienteilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [starke Herabstufung wegen fehlender Präzision]), des Risikos für Herzinfarkte (RR 0,85 [95%-KI 0,70-1,02]; 6 RCTs; 10.375 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]) und für Schlaganfälle (RR 0,52 [95%-KI 0,25-1,10]; 18 RCTs; 17939 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]).

Elf Studien berichteten Ergebnisse zu irgendeiner Form von Patient Reported Outcome Measures (PROMs), wie z.B. SF-36- oder SF-12. In den Analysen fanden sich geringe und meist nicht statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Intervention.

Von den 94 berücksichtigen Studien machten 20 Studien Angaben zu Schäden bzw. unerwünschten Ereignissen (darunter Krankenhauseinweisungen, Verletzungen des Bewegungsapparates). Sieben Studien berichteten ausdrücklich, dass es keine unerwünschten Ereignisse gab. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in drei Studien berichtet und traten in 6,8 bis 15,3% der Fälle unter den Teilnehmenden der Interventionsgruppen und in 7,6 bis 12,3 Prozent der Fälle unter den Teilnehmenden in der Kontrollgruppe auf. Nur in vereinzelten Fällen (Krankenhausaufenthalt wegen Hypotonie, Synkope) konnten diese auf die Interventionen zurückgeführt werden.

Die Übersichtsarbeit von O'Connor et al. (2020) legt zudem nahe, dass die Intervention zu einer Verbesserung subklinischer Endpunkte (systolischer Blutdruck, Lipidwerte, Nüchtern-Blutzucker, Körpergewicht; hohe Aussagekraft der Evidenz) und des Ernährungsverhaltens im Sinne des Zielverhaltens (geringe Aussagekraft der Evidenz) führt (Details siehe Evidenzbericht).

Es zeigten sich keine konsistenten Hinweise, dass die Effekte in Abhängigkeit von demografischen oder klinischen Merkmalen der Studienteilnehmenden (Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand, sozioökonomischer Status, ethnische Zugehörigkeit), Merkmalen der

Intervention (Anzahl und Dauer der Beratungen, Zielverhalten, Beratungstechniken) oder Merkmalen der Studien (Verzerrungspotential, Stichprobengröße, Publikationsjahr) variierten.

Zucatti et al. (2022) untersuchten die Wirksamkeit von verhaltensbezogenen Interventionen (Ernährung, Bewegung) im Hinblick auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei Menschen mit einem (Prä-) Diabetes mellitus Typ 2 (233).

In der Analyse berücksichtigen sie insgesamt 11RCTs (16.574 Studienteilnehmende). Sieben Studien schlossen Personen mit Prädiabetes und 4 Studien schlossen Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ein. Der Mittelwert des Alters lag zwischen 45 und 66 Jahren, der Anteil der Frauen lag zwischen 43 und 78% und der Mittelwert des BMI lag zwischen 23,1 und 35,9 kg/m², wobei er in 10 Studien bei > 25kg/m² lag. Die mittlere Interventionsdauer betrug 4,25 Jahre und die gesamte Nachbeobachtungszeit lag zwischen 2 und 30 Jahren.

In allen Studien bestanden die Lebensstilinterventionen aus Empfehlungen zur Ernährung und zur körperlichen Betätigung. Drei Studien (27%) bestanden ausschließlich aus Gruppensitzungen mit Bildungsaktivitäten und Materialien zu gesunder Ernährung, Blutzuckerkontrolle, der Bedeutung von Bewegung und Verhaltensansätzen (24–26). Die anderen acht Studien (73 %) bestanden aus einer Ernährungsanweisung, berechnet als erforderliches Kaloriendefizit für eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 % oder einer individuellen Beratung (20). Nur eine Studie empfahl eine fettarme Ernährung anstelle einer traditionellen Makronährstoffverteilung, drei Studien sahen einen teilweisen oder vollständigen Ernährungsersatz in einem Interventionszeitraum vor und eine Studie hatte auch eine sehr niedrige Kaloriendiät als Alternative zur Gewichtsreduktion. In 5 Studien wurden Empfehlungen zur Erhöhung der Zeit, Intensität und Häufigkeit körperlicher Aktivität gegeben und 6 Studien enthielten spezifische Übungsvorgaben (100 bis 210 Minuten moderater Bewegung pro Woche, zunehmende Schrittzahl oder 20–30 Minuten aerobe Aktivität). Drei Studien boten betreute Trainingseinheiten an. In 4 Studien gab es medikamentöse Kointerventionen (Metformin, Medikamente zur Gewichtsreduktion, orale Antidiabetika, Antihypertensiva und Diuretika). In allen Studien wurde über Anpassungen der Medikamentendosis berichtet, die jedoch nicht weiter spezifiziert wurden. Die Kontrollgruppen erhielten weniger intensive Lebensstilinterventionen oder keine spezifische Intervention.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität fand sich ein statistischer, aber nicht signifikanter Hinweis auf einen Nutzen der Intervention (RR 0,93 [95 %-KI 0,85–1,03]; I2 = 15 %, 11 RCTs; 16 554 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]). Hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität fand sich kein Hinweis auf einen Nutzen der Intervention (RR 0,99 [95 %-KI 0,79–1,23]; I2 = 14 %, 5 RCTs; 11 117 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]).
In Subgruppenanalyse fanden sich keine Hinweise, dass Effekte variierten in Abhängigkeit von glykämischem Status, geografischer Lage, Alter, Art der Ernährungs- und Bewegungsintervention, Dauer der Nachbeobachtungszeit der Studien und dem Verzerrungspotential der Primärstudien. Wurde die Analyse auf die 3 Studien beschränkt, in denen in der Kontrollgruppe keinerlei Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung gegeben wurde, fand sich ein signifikanter Effekt, der aber nur durch eine Studie getriggert wurde.

Patnode et al. (2022) untersuchten den Nutzen (Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Lebensqualität, subklinische Endpunkte und gesundheitsbezogenes Verhalten) und Schaden von verhaltensbezogen Interventionen, die sich auf die Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten, die Steigerung der körperlichen Aktivität und/oder die Reduzierung der sitzenden Zeit abzielten bei Menschen ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen oder Risikofaktoren (230,232).
Über alle Endpunkte wurden insgesamt 113 randomisierte (RCT) und clusterrandomisierte (CRT) Studien eingeschlossen. Soweit berichtet, lag der Mittelwert des Alters zwischen 18,5 und 79,5 Jahren. Fünfzehn Studien schlossen Personen ≥ 60 Jahren ein, 73 Studien schlossen Männer und Frauen ein. Insgesamt 46 Studien schlossen Personen aufgrund eines „suboptimalen“ Bewegungs- und/oder Ernährungsverhaltens ein. Vierzehn Studien schlossen Personen wegen eines erhöhten Körpergewichts oder einer familiären Belastung für einen Typ 2 Diabetes mellitus oder eine kardiovaskuläre Erkrankung ein. In den übrigen 53 Studien wurden die Teilnehmenden nicht aufgrund eines Gesundheitsverhaltens oder Risikos eingeschlossen. Obwohl kardiovaskuläre Risikofaktoren kein Einschlusskriterium waren, lagen bei Teilen der Studienpopulationen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor (Details siehe Evidenzbericht).
In den insgesamt 157 Interventionsarmen aller 113 Studien bezog sich die Beratung zu 32,5% sowohl auf Ernährung als auch körperliche Aktivität, zu 19% nur auf Ernährung und zu 48,1%

ausschließlich auf die körperliche Aktivität. Hinsichtlich der Intensität lag der Median (IQR) der Anzahl der Kontakte bei 7 (3–16), die sich über im Median 6 Monate (3-12) erstreckten. In 29,9% der Interventionen lag war die Gesamtkontaktzeit < 30 Minuten, in 50,3% lag sie zwischen 30 Minuten und 6 Stunden und in 19,8% über 6 Stunden.

Für n = 57 der insgesamt 157 Interventionsarme wurden keine verhaltenstheoretischen Grundlagen berichtet. Sofern benannt, basierten Interventionen auf dem transtheoretischen Modell der Verhaltensänderung (n = 59), der sozialkognitiven Theorie, der Theorie des geplanten Verhaltens (n = 8), der Theorie der Selbstregulation (n=7), der Selbstbestimmungstheorie (n = 6) und anderen. Benannte Techniken der Verhaltensänderung waren: Verhaltensziele setzen (n = 132), Rückmeldung zum Verhalten (n = 100), Soziale Unterstützung (n = 49), Ergebnisse vergleichen (n=58) und Selbstvertrauen fördern (n = 76). In 17 Studien (20 Interventionsarme) folgte die Intervention den Prinzipien motivierender Gesprächsführung und in 6 Studien (6 Interventionsarme) basierte die Beratung zumindest teilweise auf dem „5 A“-Modell (ask, advise, assess, assist, arrange).

Die vorliegende Evidenz erlaubt keine Rückschlüsse, welche verhaltenstheoretischen Grundlagen, Beratungsansätze und Techniken der Verhaltensänderung besonders wirksam sind.

Drei von Patnode et al. (2022) eingeschlossene Studien (48.382 Studienteilnehmende) berichteten Daten zu klinischen kardiovaskulären Endpunkten (235–237). Es zeigte sich bei geringer Aussagesicherheit der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Inkonsistenz] kein Hinweis auf einen Nutzen der Interventionen. Die größte Studie (n = 47.179) mit postmenopausalen Frauen ergab keinen Unterschied in der Gesamt-, kardiovaskulären und koronaren Mortalität zwischen Frauen in der Ernährungsberatungsgruppe und der Kontrollgruppe über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 13,4 Jahren (235). In einer stratifizierten Analyse zeigten sich Vorteile für Frauen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen und mit normalem Blutdruck zu Studienbeginn hinsichtlich der Inzidenz einer KHK, denen jedoch ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall gegenüberstand. Zwei weitere Studien zur Erhöhung der körperlichen Aktivität mittels 12-wöchigen schrittzählerbasierten Interventionen zeigten in allen Gruppen niedrige CVD-Ereignisraten (insgesamt 20 kardiovaskuläre Ereignisse bei 1321 Personen über 48 Monate Nachbeobachtungszeit) (236,237). Nach Poolen der Daten aus beiden Studien zeigten sich statistisch signifikante Interventionseffekte für nicht-tödliche und tödliche kardiovaskuläre Ereignisse nach 4 Jahren

(geringe Aussagesicherheit der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Inkonsistenz]).

Hinsichtlich des Endpunktes Lebensqualität zeigte sich kein klares Muster eines klinisch bedeutsamen Nutzens bei einer Nachbeobachtungsdauer von 6 bis 12 Monaten (15 Studien; 58.286 Studienteilnehmende; geringe Aussagesicherheit (Herabstufung wegen fehlender Präzision und Inkonsistenz).

Die verhaltensbezogenen Interventionen waren bei Nachbeobachtungszeiträumen von 6 bis 24 Monaten mit kleinen, statistisch signifikanten Senkungen des Blutdrucks, des LDL-Cholesterins und des Gewichts und Verbesserungen des Ernährungs- und Bewegungsverhalten der Teilnehmenden verbunden.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit verhaltensbezogenen Interventionen waren sehr selten und die Studien zeigten kein statistisch signifikant erhöhtes Schadensrisiko.

9 Medikamentöse Maßnahmen

Für die medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung der Hypertonie und des Diabetes mellitus und weitere wichtiger klinischer Risikofaktoren verweisen wir auf die entsprechenden Leitlinien (siehe auch Tabelle 1).

9.1 Cholesterinsenkung

9.1-1 Empfehlung konsensbasiert bestätigt 2024	
Vor Beginn einer Lipid-senkenden Behandlung sollten Ursachen für eine sekundäre Hypercholesterinämie bedacht werden (z.B. Hypothyreose, exzessiver Alkoholkonsum, entgleister Diabetes, Leber- und Nierenerkrankungen, Folgen einer medikamentösen Therapie).	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Rationale

Im Falle der genannten Ursachen einer sekundären Hypercholesterinämie profitieren die Betroffenen zusätzlich oder gegebenenfalls ausschließlich von einer kausalen Behandlung der jeweiligen Ursache. Daher sollten diese Ursachen bedacht werden, bevor eine Statintherapie empfohlen oder begonnen wird.

Hintergrund

Eine manifeste Hypothyreose kann zu einem Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDL-C, des Lipoprotein(a) und der Triglyceride führen und eine Hormonsubstitution zu einer Normalisierung der Werte (238,239).

Ein exzessiver Alkoholkonsum (10%) und ein entgleister Diabetes mellitus (8%) zeigten sich in einer Kohortenstudien (824 Patient*innen, die wegen einer schwer behandelbaren Dyslipidämie in eine Spezialambulanz überwiesen worden waren) als häufigste Ursache der schwer behandelbaren Dyslipidämie (240).

Ein Nephrotisches Syndrom führt regelhaft zu einer Dyslipidämie (241).

Eine primär biliäre Cholangitis (PBC) und extrahepatische Cholestase (Verschlussikterus) können zu einem Anstieg des Serumcholesterins und LDL-C führen (239,242). In einer systematischen Übersichtsarbeit von 3 Kohortenstudien (1.308 Studienteilnehmende) konnte

kein eindeutiger Zusammenhang zwischen PBC und Entstehen einer koronarer Herzkrankheit (KHK) gezeigt werden (242).

Eine Metaanalyse zeigte, dass vor allem Thiaziddiuretika mit einem Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDLs und der Triglyceride assoziiert sind (243).

9.1-2 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024		
a) Bei einem absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ≥ 20 % in 10 Jahren soll Personen ≤ 75 Jahren eine Statintherapie empfohlen werden. b) Bei einem absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse von 10 bis < 20 % und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko sollte eine Statintherapie empfohlen werden. c) Bei über 75-jährigen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung kann keine Empfehlung für oder gegen eine Statintherapie gegeben werden.	Empfehlungsgrad A B Statement	Dissens: Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu. Die Begründung findet sich unter dem Empfehlungskasten.
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (für den Vergleich Statin mit Placebo) (96,244–248)		
Alle Altersgruppen		
Gesamtmortalität (RR 0,92 [95% KI: 0,87-0,98])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,91 [95% KI: 0,81; 1,02])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Letale und nicht-letale Herzinfarkte (RR: 0,67 [95% KI: 0,60; 0,75])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Letale und nicht-letale Schlaganfälle (RR: 0,78 [95% KI: 0,68; 0,90])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR 0,97 [95% KI: 0,93; 1,01])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (RR: 0,97 [95% KI: 0,93; 1,01])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Nierenfunktionsstörung (OR1,14 [95% KI: 1,01; 1,28])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Leberfunktionsstörungen[1] (OR 1,33 [95% KI: 1,12; 1,58])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 (OR 1,01 [95% KI: 0,88 ; 1,16])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Krebserkrankungen (RR 0,98 [95% KI: 0,91; 1,04])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Myopathien[2] (OR 0,88 [95% KI: 0,62; 1,24]	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Muskelschmerzen (OR 1,06 [95% KI: 1,01; 1,13])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Bei Personen älter 65 Jahre		

Gesamtmortalität (RR 0,95; [95% KI: 0,84; 1,07])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,01 [95% KI: 0,83;1,24])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Letale und nicht-letale Herzinfarkte (RR 0,45 [95% KI: 0,31; 0,66])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Letale und nicht-letale Schlaganfälle (RR 0,78 [95% KI: 0,60; 1,01])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Absetzen wegen unerwünschter Ereignisse (RR 0,79 [95% KI: 0,64; 1,11])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Absetzen wegen Muskelschmerzen (RR 1,17 [95% KI: 0,64; 2,14])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Bei Personen älter 75 Jahre		
Gesamtmortalität (RR 1,34 [95% KI: 0,98; 1,84])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,39; [95% KI: 0,84; 2,31])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)	
Inzidente KHK (RR 0,70 [95% KI: 0,43; 1,13])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)	
Letale und nicht-letale Schlaganfälle (RR 1,09 [95% KI: 0,63; 1,89])	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)	
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens		
[1] definiert als mindestens 3-facher Anstieg der AST oder ALT oder Diagnose einer Lebererkrankung [2] definiert als CK-Anstieg >10fache des Normalwertes, Rhabdomyolysen oder klinische Diagnose einer Muskelerkrankung)		

Rationale:

Begründung der Empfehlung: Die DEGAM-Autor*innengruppe stützt sich bei diesen Empfehlungen auf die Literatur, die ausgehend von den vorab formulierten Schlüsselfragen systematisch recherchiert und bewertet wurde (Details siehe Hintergrund auf Seite 135ff und Evidenzbericht). Die Gruppe sieht für Personen unter 75 Jahre und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen eine moderate bis gute Aussagesicherheit der Evidenz, dass eine Statintherapie die Mortalität und Morbidität senkt.	*Dissensdarstellung der DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR:* Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen der oben genannten Empfehlung 9.1-2 nicht zu und begründen dies wie folgt (Der anschließende Text im Kasten wurden unter den Mandatstragenden der sechs Fachgesellschaften abgestimmt): Die Empfehlung in dieser Leitlinie empfiehlt eine Statintherapie mit einer „Soll-Empfehlung“ erst ab einem Risiko von 20%, d.h. zu einem

In den klinischen Studien variierte der relative Nutzen – abgesehen vom Alter – nicht für verschiedene Gruppen (Geschlecht, Vorliegen bestimmter kardiovaskulärer Risikofaktoren). Ausschlaggebend für die Höhe der absolute Risikoreduktion und den Nutzen ist das kardiovaskuläre Ausgangsrisiko (siehe Tabelle 10). Geht man davon aus, dass Statine kardiovaskuläre Ereignisse um relativ ca 30 % reduzieren, liegt bei einem Ausgangsrisiko von 20% über 10 Jahre die absolute Risikoreduktion bei ca 6% in 10 Jahren. Statine werden insgesamt gut vertragen. Die Leitliniengruppe sieht bei moderater bis hoher Aussagesicherheit der Evidenz, dass das Risiko für subjektive Muskelbeschwerden (siehe hierzu auch Empfehlung 9.2-4) und einen Anstieg der Transaminasen und Retentionswerte unter einer Statintherapie ansteigt, schwere Nebenwirkungen (Rhabdomyolysen, schwere Leberschädigungen) sind jedoch sehr selten. Bei jüngeren Personen, die trotz verschiedener Risikofaktoren allein aufgrund ihres Alters ein 10 Jahres-Risiko unter 20% haben, sieht die Leitliniengruppe ebenfalls einen relevanten, aber weniger klar zu bemessenden Nutzen einer Statintherapie. Ein Hinweis auf eine solche Situation ist, wenn das individuelle 10-Jahres Risiko deutlich höher ausfällt, als dies im Altersdurchschnitt zu erwarten wäre. Die	Zeitpunkt, an dem bereits jede 5. Person in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis erreichen wird. Im Widerspruch dazu plädieren die genannten Fachgesellschaften bereits beim Vorliegen einer Risikokonstellation von <u>10% für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren</u> im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung neben notwendigen Lebensstilveränderungen eine bedarfsgerechte Statintherapie zu empfehlen und umzusetzen bzw. bei einem Risiko von 7,5% in den nächsten 10 Jahren eine Statintherapie zu erwägen. Diese Auffassung wird durch eine Entscheidung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) vom 19.12.2024 gestützt, in dem die Risikoschwelle bezüglich der primärpräventiven Verordnung von Statinen auf 10 % Ereignisrate/10 Jahre abgesenkt wird (249). Mit dem Absenken der Risikoschwelle geht laut GBA keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Statinen ab diesem Schwellenwert einher, sondern es wird ermöglicht, dass nach einer ärztlichen Risikoabwägung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten Lipidsenker, auch über medizinisch begründete Einzelfälle hinaus, ab dieser Risikoschwelle verordnungsfähig sind. Der GBA orientiert sich an der Leitlinie des „National Institute for Health and

Leitliniengruppe sieht Hinweise, dass die relative Wirksamkeit von Statinen mit zunehmendem Alter abnimmt. So ist möglichweise der relative Effekt auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bereits bei Personen ab 65 Jahren geringer als bei jüngeren Personen. Die Hinweise erscheinen jedoch nicht deutlich genug, um eine gesonderte Empfehlung bereits für Personen ab 65 Jahren zu begründen. Bei Personen, die älter als 75 Jahre sind, finden sich bei sehr geringer Qualität der Evidenz Hinweise, dass der Nutzen in einen Schaden umschlagen könnte. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für konkurrierende Todesursachen könnte dazu führen, dass durch eine medikamentöse Lipidsenkung keinerlei Senkung der Gesamtmortalität mehr zu beobachten ist. In Deutschland hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nach Abschluss der Konsensusphase dieser Leitlinie eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie beschlossen (249). Ab 2025 ist eine Verordnung von Lipidsenkern zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung bereits ab einen kardiovaskulären Risiko > 10%/10 Jahre (statt wie bisher > 20%/10 Jahre) möglich (249). Bei Diabetes mellitus Typ 1 und Mikroalbuminurie sowie bei familiärer Hypercholesterinämie ist die Verordnungsmöglichkeit unabhängig vom kardiovaskulären Risiko	Care Excellence (NICE)“ (80), welche durch die Ergebnisse der im Stellungnahme-Verfahren vorgelegten Metaanalyse von Chou et al. 2022 (244) unterstützt wird. Nach dieser empfiehlt die USPSTF (US Preventive Services Task Force), dass ein Statin zur Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 75 Jahren verschrieben werden soll, die einen oder mehrere Herz-Kreislauf-Risikofaktoren (z. B. Dyslipidämie, Diabetes, Bluthochdruck oder Rauchen) und ein geschätztes 10-Jahres-Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen von 10 % oder mehr haben. Die USPSTF empfiehlt weiterhin, dass Ärzte selektiv ein Statin zur Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen für Erwachsene im Alter von 40 bis 75 Jahren mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren haben, anbieten, die ein geschätztes 10-Jahres-Herz-Kreislauf-Risiko von 7,5 % bis weniger als 10 % haben. Die Wahrscheinlichkeit eines Nutzens ist in dieser Gruppe geringer als bei Personen mit einem 10-Jahres-Risiko von 10 % oder mehr (251) . Die Empfehlungen finden sich zudem in den “2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice”, in der auch eine zielgerichtete Cholesterinsenkung ab einem altersabhängigen Risiko von 10% empfohlen wird (42).

gegeben. Darüber hinaus definierte der G-BA Patientengruppen, bei denen bereits unterhalb einer Risikoschwelle von < 10 Prozent/10 Jahren – geschätzt mit den verfügbaren Risikokalkulatoren – ein hohes kardiovaskuläres Risiko bestehen kann und somit auch Lipidsenker zu Lasten der GKV verordnungsfähig sind: Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes oder systemische Entzündungserkrankungen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko, HIV-Infektion oder Schizophrenie, bipolare Störungen und Psychosen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko. Dabei besteht aber ein Vorrang für allgemeine Verhaltensmaßnahmen. Durch den Beschluss des G-BA wurde weder die den oben genannten Empfehlungen zugrundliegende Evidenzbasis noch deren Bewertung nach GRADE verändert. Die vom G-BA eröffnete Verordnungsmöglichkeit von Statinen bei einem 10-Jahres-Risiko zwischen 10 und 20% bedeutet zudem nicht im Umkehrschluss, dass in diesem Fall automatisch Statine verordnet werden sollen. Bei über 70-Jährigen liegt das durchschnittliche 10-Jahres-Risiko im Durchschnitt bereits über 10%. Wird das kardiovaskuläre Risiko mit Score2 geschätzt, haben Männer ab dem 70. Lebensjahr, selbst mit optimalen Blutdruck- und Lipidwerten, bereits immer ein Risiko >= 10% (250). Hier in jedem	Den o.g. Fachgesellschaften ist daher eine frühere klar gestützte Empfehlung einer Statin-Gabe neben der intensiven Empfehlung von Lebensstilveränderungen ab dem Zeitpunkt wichtig, ab dem bereits jede 10. Person in den nächsten 10 Jahren von einem kardiovaskulären Ereignis bedroht ist. Dieses Vorgehen wird als kosteneffektiv gewertet (252). Die in Tabelle 10 dieser Leitlinie dargestellte NNT (number needed to treat) wird von den genannten Fachgesellschaften ebenfalls als Argument für einen deutlicher positionierten Einsatz von Statinen ab einem Risiko von 10 % Ereignisrate/10 Jahre gewertet. **Zu Empfehlung 9.1-2 c**: Eine grundsätzlich einschränkende Empfehlung einer Statin-Therapie für Menschen > 75 Jahren wäre nach Auffassung der genannten Fachgesellschaften nicht gerechtfertigt. Register-Studien zeigen hier zwar eine Abschwächung der Wirkung (245,253–258), dennoch besteht auch bei älteren Menschen ohne manifeste Arteriosklerose kein Anlass für eine grundsätzliche Dichotomie der Statin-Indikation ab dem 75. Lebensjahr. Die Folgen des Absetzens der Statine in dieser Altersgruppe sind ebenfalls untersucht, die hier zusätzlich zitierten Studiendaten begründen aber hinreichend eine Fortführung der Statintherapie bei

Fall Statine einzusetzen würde bedeuten, einfach den Prozess des Alterns medikamentös behandeln zu wollen. Die darüber hinaus im G-BA-Beschluss genannten Personengruppen wurden in der Leitlinie berücksichtigt. Für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Mikroalbuminurie siehe Empfehlung 7.5. Auf die Limitationen von Risikoscores bei bestimmten Personengruppen wird auf Seite 43f hingewiesen.	entsprechenden Risikopatienten auch in dieser Altersgruppe (259). Die Wirkung einer Senkung eines erhöhten LDL-C-Spiegels konnte bei über 75 jährigen Patienten ohne Vorgeschichte einer koronaren Herzerkrankung in einer randomisierten, Placebo-kontrollierte Outcome-Studie (EWTOPIA) belegt werden. Die Studie zeigt, dass 10 mg Ezetimib bei > 75 jährigen Patienten kardiovaskuläre Outcomes reduziert und wird als Hinweis der Wichtigkeit einer LDL-C Senkung in der Primärprävention bei >75 jährigen Menschen mit erhöhtem LDL-C gewertet (260)

Tabelle 10: NNT (number needed to treat) für eine Statintherapie, stratifiziert nach Endpunkten und Basisrisiken

	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Herzinfarkte[1]	Schlaganfälle[1]	Kardiovaskuläre Ereignisse[2]
Relative Risikoreduktion[3]	0,92 [0,87; 0,98]	0,91 [0,81; 1,02])	0,67 [0,60; 0,75]	0,78 [0,68; 0,90]	0,72 [0,64; 0,81]
NNT bei Basisrisiko wie in Primärstudien[4]	286 [175; 714] 1–6 Jahre	769 [400; 5000] 2–6 Jahre	118 [83; 213] 2–6 Jahre	256 [185; 400] 1–6 Jahre	78 [62; 105] 1–6 Jahre
NNT bei Basisrisiko von 10%/10 Jahre[5]	125 [77; 500]	111 [53; -500]	30 [25; 40]	45 [31; 100]	36 [28; 53]
NNT bei Basisrisiko von 20%/10 Jahre[5]	63 [38; 250]	56 [26; -250]	15 [13; 20]	23 [16; 50]	18 [14; 26]

1) letale und nichtletale Ereignisse
2) entsprechend den kombinierten Endpunkten der Primärstudien
3) Quelle: (244)
4) beruhend auf Basisrisiko und Nachbeobachtungsdauer der Primärstudien; alle Angaben zitiert nach (244)
5) eigene Berechnung ausgehend von genanntem Ausgangsrisiko Risiko und relativer Risikoreduktion

Hintergrund

Nutzen und Schaden einer Statintherapie unabhängig vom Alter

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden einer Statintherapie im Vergleich zu Placebo oder keiner Statintherapie bei Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde eine Evidenzsynthese der USPSTF berücksichtigt, die 22 RCTs und 3 Beobachtungsstudien identifizierte (96,244). Zur Frage nach dem Schaden wurden zudem eine weitere Übersichtsarbeit berücksichtigt, die zusätzlich auch RCTs mit einer kurzen Nachbeobachtungsdauer von < 6 Monaten in die Analyse einschloss (insgesamt 62 Studien) (261).

Zur Frage nach dem Nutzen einer Statintherapie versus Placebo oder keiner Statintherapie berücksichtigten Chou et al. (2022) 22 RCTs. Das Durchschnittsalter lag in diesen Studien zwischen 52 und 75 Jahren. Eine Studie schloss Personen im Alter von 70 bis 82 Jahren (PROSPER), 10 Studien schlossen Teilnehmer im Alter von ≤75 Jahren ein; drei Studien hatten keine obere Altersgrenze. In drei Studien wurden nur Männer eingeschlossen, und in einer Studie nur Frauen. In den übrigen Studien betrug der Frauenanteil 15 bis 75 Prozent. Zwei Studien (ASCOT-LLA und PREVEND-IT) schlossen Personen mit kardiovaskulären Ereignissen ein, allerdings lag der Anteil laut den Autoren der Übersichtsarbeit wie in den Einschlusskriterien gefordert bei < 10%. Im Widerspruch dazu wird für die ASCOT-LLA unter

den Studiencharakteristika ein Anteilswert von 18% berichtet. Anders als in einer Vorgängerversion der Übersichtsarbeit (262) wurden nun die Studien PROSPER und ALLHAT-LLT aus dem Jahr 2002 berücksichtigt, für die seit 2022 separate Daten zur Primärprävention vorliegen. PROSPER nahm im Vergleich zu den anderen Primärpräventionsstudien ältere Teilnehmer auf, was zu einer geringeren Wirkung der Statintherapie aufgrund konkurrierender Mortalität oder einer geringeren Wirksamkeit in dieser Altersgruppe aus anderen Gründen geführt haben könnte. ALLHAT-LLT war eine Open-Label-Studie und wies bei den endgültigen LDL-C-Werten einen geringen Unterschied zwischen der Statintherapie und der üblichen Versorgung auf (14,2 %), der wahrscheinlich auf eine hohe Zahl von Follow-up-Verlusten in der Statintherapie-Gruppe (22 %) und eine hohe Zahl von Crossover-Teilnehmern aus der üblichen Versorgung (29 %) zurückzuführen war. Alle Studien schlossen Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ein, wobei das Risikoprofil variierte (Dyslipidämie 6 Studien, Diabetes mellitus 4 Studien, Hypertonie 2 Studien, asymptomatische Arteriosklerose der Carotis 3 Studien, Aortenstenose 1 Studie; Mikroalbuminurie 1 Studie, Rheumatoide Arthritis 1 Studie, Kombination verschiedener Risikofaktoren 3 Studien). Bei Studienbeginn lag der mittlere LDL-C-Wert zwischen 108 und 191 mg/dL, der HDL-C-Wert zwischen 36 und 62 mg/dL, das Gesamtcholesterin zwischen 195 und 271 mg/dL. Unter den 22 RCTs untersuchten 17 eine einzige feste Dosierung (Dosisintensität gemäß den ACC/AHA-Kriterien (siehe im Anhang) gering 1, moderat 12, hoch 4). Zwei weitere Studien untersuchten fest dosierte Statin-Schemata mit mehreren Dosiskategorien und 3 Studien erlaubten eine Dosistitration. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag zwischen 6 Monate – 6 Jahren. Drei Studien beendeten die Rekrutierung frühzeitig wegen deutlicher Effekte (ASCOTLLA, JUPITER) bzw. geringer Ereignisrate (TRACE-RA). Die Autoren der Übersichtsarbeit beurteilten die Studienqualität von 7 Studien als gut und die Qualität der 15 übrigen Studien als moderat. Das durchschnittliche errechnete 10-Jahres Risiko für MACE lag bei etwa 12%.

Die Übersichtsarbeit weist darauf hin, dass die Behandlung mit Statinen eine signifikante Verringerung der Gesamtmortalität bewirken kann (RR 0,92 [95% KI: 0,87; 0,99]; 18 RCTs; 85.186 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz). Die im Vergleich zu der früheren Version der Übersichtsarbeit (262) etwas geringere relative Risikoreduktion wird im Wesentlichen durch die Berücksichtigung der Daten zur Primärprävention der Studien PROSPER und ALLHAT-LLT erklärt, die beide eher ältere Studienteilnehmer rekrutierten. Die Ergebnisse waren in Sensitivitätsanalysen (Berücksichtigung nur von Studien guter Qualität,

Ausschluss von Studien mit Anteil von Personen mit kardiovaskulärer Erkrankung zu Studienbeginn) weitestgehend stabil. Die Ergebnisse waren nicht mehr signifikant, aber zeigten ähnliche Punktschätzer, wenn Studien mit frühzeitigen Rekrutierungsstopp oder Studien mit Verlaufsbeobachtung < 3 Jahre aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Es zeigte sich keine signifikante Auswirkung auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit (RR 0,91; [95% KI: 0,81; 1,02]; 12 RCTs; 75.138 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]). Auch hier zeigte sich im Vergleich zur früheren Version der Übersichtsarbeit eine geringere Risikoreduktion, die durch die Berücksichtigung der Daten zur Primärprävention der Studie ALLHAT-LLT erklärt wurden. Wurde diese Studie aus der Analyse ausgeschlossen, war der Effekt größer und signifikant (RR 0,85 [95% KI: 0,73; 0,98]). Die Ergebnisse waren in weiteren Sensitivitätsanalysen (Berücksichtigung nur von Studien guter Qualität, Ausschluss von Studien mit frühzeitigen Rekrutierungsstopp, Ausschluss von Studien mit Anteil Sekundärprävention, Berücksichtigung nur von Studien mit Verlaufsbeobachtung > 3 Jahre) weitestgehend stabil.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos für letale und nicht-letale Schlaganfälle (RR 0,78; [95% KI: 0,68; 0,90]; 15 RCTs; 76.610 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz). Hier zeigte die zusätzliche Berücksichtigung der Daten zur Primärprävention aus PROSPER und ALLHAT-LLT keinen Einfluss auf das Ergebnis. Die Ergebnisse waren in weiteren Sensitivitätsanalysen (Berücksichtigung nur von Studien guter Qualität, Ausschluss von Studien mit frühzeitigen Rekrutierungsstopp, Ausschluss von Studien mit Anteil Sekundärprävention, Berücksichtigung nur von Studien mit Verlaufsbeobachtung > 3 Jahre) weitestgehend stabil.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos für letale und nicht-letale Herzinfarkte (RR 0,67 [95% KI: 0,60; 0,75]; 12 RCTs; 7.5401 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz). Hier zeigte die zusätzliche Berücksichtigung der Daten zur Primärprävention aus ALLHAT-LLT keinen Einfluss auf das Ergebnis. Die Ergebnisse waren in weiteren Sensitivitätsanalysen (Berücksichtigung nur von Studien guter Qualität, Ausschluss von Studien mit frühzeitigen Rekrutierungsstopp, Ausschluss von Studien mit Anteil Sekundärprävention, Berücksichtigung nur von Studien mit Verlaufsbeobachtung > 3 Jahre) weitestgehend stabil.

Zur Frage nach dem Schaden einer Statintherapie im Vergleich zu Placebo oder keiner Statintherapie berücksichtigten Chou et al. (2022) insgesamt 19 RCTs (75.005 Studienteilnehmende) und 3 Beobachtungsstudien (417.523 Studienteilnehmende) (96,244). Eine weitere Übersichtsarbeit zum Schaden einer Statintherapie in der Primärprävention berücksichtigte zusätzlich auch RCTs mit einer Nachbeobachtungsdauer von < 6 Monaten und analysierte die Daten von insgesamt 62 Studien (120.456 Studienteilnehmende) (261).

Chou et al. (2022) berichten kein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR 0,97 [95% KI: 0,93; 1,01]; 10 RCTs; 55.419 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) oder für den Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (RR 0,97 [95% KI: 0,78-1,19]; 10 RCTs; 43.783 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) (96,244). Es fand sich kein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen jeglicher Art (RR 0,98; [95% KI: 0,91; 1,04]; 13 RCTs; 71.733 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) oder Krebstod (RR 0,89; [95% KI: 0,66; 1,19]; 6 RCTs; 45.064 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz).

Für das Auftreten eines Diabetes mellitus berichten Chou et al. kein erhöhtes Risiko (RR 1,04; [95% KI: 0,92; 1,19]; 6 RCTs; 59 083 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]), wobei statistische Heterogenität vorlag (I^2 = 52%). Ein ähnliches Ergebnis berichten Cai et al. (2021): (RR 1,01; [95% KI: 0,88-1,16]; 9 RCTs; 58.629 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]) (261). Eine Studie (JUPITER) fand eine signifikante Risikoerhöhung im Zusammenhang mit einer hochdosierten Statintherapie. Eine weitere Studie (WOSCOPS) zeigte eine Risikoreduktion im Zusammenhang mit einer moderaten Statindosierung. Chou et al. (2022) weisen auf die unterschiedlichen Methoden der Diabetes-Diagnose und die Statindosierungen als mögliche Ursache für die Inkonsistenzen hin. Drei Beobachtungsstudien berichteten ebenfalls inkonsistente Ergebnisse. Eine gematchte Fall-Kontroll-Studie (588 Diabetesfälle und 2.063 Kontrollen) fand keine Assoziation (OR 1,01 [95 % KI 0,80 bis 1,40) nach Anpassung für BMI, Bluthochdruck, Steroidgebrauch, Rauchen in der Vorgeschichte und Anzahl der Besuche in allgemeinmedizinischer Praxis innerhalb von 3 Jahren. Eine Analyse der Women's Health Initiative bei postmenopausalen Frauen (10.834, die Statine einnahmen, und 143.006, die keine Statine einnahmen), die nach eigenen Angaben keine Herz-Kreislauf-Erkrankungen hatten, zeigte eine HR = 1,48 [95 % KI 1,38 bis 1,59] nach Adjustierung für Alter, ethnische Zugehörigkeit, Bildung, Rauchen, BMI, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Energiezufuhr,

Diabetes in der Familie und Hormontherapie. Eine retrospektiven Kohortenstudie aus Israel (261.032 Studienteilnehmende) zeigte bei Personen, die eine Statintherapie in geringer Dosierung begonnen hatten, über eine maximale Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren ein ähnlich hohes Risiko für einen Diabetes mellitus wie bei Personen, die kein Statin einnahmen, wenn das 10-jährige kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko ≥5 % war. Bei Personen mit einem 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Mortalität von 1 % bis 5 % betrug das Risiko für das Auftreten von Diabetes 8,2 % bei Personen, die ein Statin einnahmen und eine Adhärenz von >50 % aufwiesen, verglichen mit 6,2 % bei Personen, die kein Statin einnahmen und 5,6 % bei Personen, die ein Statin einnahmen und eine Adhärenz von <50 % aufwiesen.

In Chou et al. (2022) zeigten sich in 8 RCTs (59.672 Studienteilnehmende) nur insgesamt 6 Fälle einer Rhabdomyolyse. Auch Cai et al. (2021) berichten eine niedrige Ereignisrate von Myopathien (definiert als CK-Anstieg >10fache des Normalwertes, Rhabdomyolyse oder klinische Diagnose einer Muskelerkrankung), die in 25 RCTs (85.740 Studienteilnehmende) über eine durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer von ca. 4 Jahren in der Kontroll- bzw. Statingruppe bei 14/10.000 Personen bzw. 12/10.000 Personen lag (RR 0,88 [95% KI: 0,62; 1,24], moderate Qualität der Evidenz, Herabstufung wegen fehlender Präzision) (261).

Nicht völlig konsistent sind die Angaben der beiden Übersichtsarbeiten zum Risiko für Muskelschmerzen und Leberfunktionsstörungen.

Chou et al. (2022) berichten basierend auf 9 RCTs (46.388 Studienteilnehmende) für Muskelschmerzen ein RR von 0,98 [96% KI: 0,86; 1,11], hohe Qualität der Evidenz (96,244). Demgegenüber berichten Cai et al. (2021) basierend auf den Daten von 21 RCTs (65.304 Studienteilnehmende) eine geringe, aber signifikante Häufung von Muskelschmerzen (OR 1,06 [95 % KI: 1,01–1,13]; hohe Qualität der Evidenz)(261). Für Leberfunktionsstörungen zeigten beide Übersichtsarbeiten bei unterschiedlichen Definitionen unterschiedliche Ergebnisse, sind aber insofern konsistent, als dass sich die berichteten Fälle meist auf Erhöhungen der Leberenzyme beziehen und schwerwiegende Fälle von Leberschädigungen selten waren. Cai et al. berichten für Leberfunktionsstörungen (definiert als mindestens 3-facher Anstieg der AST oder ALT oder Diagnose einer Lebererkrankung) eine OR = 1,33 [95% KI: 1,12-1,58]), wobei die Ereignisrate in der Kontrollgruppe 92 Fällen/10.000 Personen und einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von ca. 4 Jahren betrug (261).

Cai et al. berichten zudem ein höheres Risiko für Nierenfunktionsstörungen (definiert als jede Art der Verschlechterung der Nierenfunktion, Proteinurie und Diagnose einer Nierenerkrankung) (8 RCTs; 32.001 Teilnehmende; RR 1,14 [95% KI: 1,01; 1,28]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]) und Augenstörungen (Katarakt oder andere Augenerkrankungen) (6 RCTs; 25.328 Teilnehmende; RR 1,23 [95% KI: 1,04; 1,47]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Inkonsistenz]) (261).

Nutzen und Schaden einer Statintherapie bei älteren Personen

Chou et al. (2022) berichten die Ergebnisse einer Metaanalyse basierend auf Daten aus drei Studien (Jupiter, PROSPER (nur Primärpräventionspopulation) und ALLHAT-LLT) für Teilnehmer über 70 Jahren (96,244). Die Schätzungen für die relativen Effekte sind sehr unpräzise und inkonsistent. Ergänzend berichten die Autoren die Ergebnisse einer narrativen Synthese von insgesamt 9 RCTs. Zur Wirksamkeit von Statinen im Vergleich zu Placebo bei Menschen ≥ 75 Jahre lagen nur Daten einer Post-hoc-Analyse der Studie ALLHAT-LLT vor (726 Studienteilnehmende). Hier zeigte sich ein Hinweis für eine erhöhte Gesamtsterblichkeit (RR 1,32 [95% KI: 1,00; 1,76) und ein numerisch höheres Risiko für Schlaganfälle (RR 1,10 [95% KI: 0,64; 1,88). Auch in der ASCOT-LLA-Studie fanden sich Hinweise, dass die Effekte hinsichtlich Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität und Schlaganfall bei älteren Personen (> 65 Jahre) geringer waren als bei jüngeren, wobei die Unterschiede nie signifikant waren bzw. die Konfidenzintervalle sich überlappten. Chou et al. (2022) kommen zu dem Schluss, dass es keinen eindeutigen Hinweise auf einen Einfluss des Alters auf die relativen Effekte der Statintherapie gibt (moderate Qualität der Evidenz), bewerten aber die Aussagesicherheit der Evidenz zum Nutzen von Statinen bei Personen > 75 Jahren als sehr gering („insufficient“).

Drei weitere Meta-Analysen auf Ebene aggregierter Daten (246–248) und eine IPD-Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration (245) machen ebenfalls Angaben zu Nutzen und Schaden einer Statintherapie bei älteren Personen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung. Die Metaanalyse von Ponce et al. berücksichtigte die umfangreichste Datenbasis (9 RCTs, 24.246 Studienteilnehmende) (246). Die Autoren berichteten für Personen älter als 65 Jahre eine nicht signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten ≥ 65 Jahren (RR 0,95 [95% KI: 0,84; 1,07]; 8 RCTs; 21.681 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender

Präzision]). Dabei ist der Punktschätzer vergleichbar mit dem von Chou et al. berichteten Wert für die primärpräventive Gesamtpopulation (RR 0,95 versus 0,92). Allerdings hatten Chou et al. in einer früheren Metaanalyse eine höhere relative Risikoreduktion für die Gesamtmortalität berichtet, wobei der Unterschied zur aktuellen Analyse am ehesten durch die zusätzliche Berücksichtigung der Daten aus ALLHAT-LLT und PROSPER zurückzuführen ist, die jeweils ältere Personen einschlossen. Für die Endpunkte tödliche und nichttödliche Herzinfarkte (RR 0,45 [95% KI: 0,31; 0,66]; 3 RCTS; 8.240 Studienteilnehmende; Nachbeobachtung [Spannweite] 5-7 Jahre; hohe Qualität der Evidenz) und Schlaganfälle (RR 0,78 [95% KI: 0,6; 1,01]; 6 RCTS; 18.515 Studienteilnehmende; Nachbeobachtung [Spannweite] 3,5-6 Jahre; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]) lagen die Punktschätzer für die RR unter 1 und ebenfalls ähnlich hoch wie in der gesamten primärpräventiven Analyse. Kein Nutzen zeigte sich für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität RR 1,01 [95% KI: 0,83; 1,24]; 6 RCTS; 16.781 Studienteilnehmende; Nachbeobachtung [Spannweite] 1-7 Jahre; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]). Diese Ergebnisse werden grundsätzlich gestützt von der Metaanalyse von Zhai et al. (247). In der IPD-Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration findet sich in der Studienpopulation bei Menschen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ebenfalls ein Trend zu einer altersabhängig reduzierten Wirksamkeit (245). Die Autoren berichten bei Personen > 70 Jahren eine relative Risikoreduktion pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-C-Senkung um 16% (RR 0,84 [95 % KI: 0,70; 1,01]) und bei Personen > 75 Jahren um 8% (RR 0,92 [95% KI: 0,73; 1,16]).

Zhou et al. untersuchten den möglichen Schaden und die Verträglichkeit von Statine bei Personen > 65 Jahren ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen basierend auf den Daten aus 11 RCTs (248). Sie fanden keine Hinweise, dass unter Statinen häufiger muskelbezogene Symptome (Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche) (RR 1,01 [95% KI: 0,90; 1,12]; 9 RCTs; 16.633 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]) oder schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen verbunden mit Tod, Hospitalisierung oder anhaltender Einschränkung (RR 1,01; [95% [KI: 0,97; 1,05]; 7 RCTs; 15.947 Studienteilnehmende; gute Qualität der Evidenz) auftraten. Gleiches gilt für den Abbruch der Studienmedikation wegen unerwünschter Nebenwirkungen (RR 1,05 [95% KI: 0,83; 1,33]; 8 RCTs; 7.842 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]) oder

Muskelbeschwerden (RR 1,17 [95% KI: 0,64; 2,14]; 6 RCTs; 6.570 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]). Es fanden sich in allen Studien nur wenige Fälle einer Myopathie (4 in der Statingruppe und 3 in der Kontrollgruppe) bzw. einer Rhabdomyolyse (Statingruppe 1 Fall, Kontrollgruppe kein Fall).

9.1-3 Empfehlung evidenzbasiert bestätigt 2024		
Eine Statin-Behandlung sollte als „Fixdosistherapie“ in einer moderaten Dosierung empfohlen werden.	Empfehlungsgrad B	Dissens: Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu. Die Begründung findet sich unter dem Empfehlungskasten.
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (96,244)		
Für den indirekten Vergleich geringe versus moderate versus hohe Dosierung bei Menschen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung: kein klarer Hinweis auf Dosis-abhängige Wirkung		
Gesamtmortalität RR 0,72 [95% KI: 0,52; 1,00] vs RR 0,95 [95% KI: 0,89; 1,02] vs RR 0,81 [95% KI: 0,68; 0,97] p-Wert für Interaktion: 0,08	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte RR 0,68 [95% KI: 0,51; 0.90] vs RR 0,79 [95% KI: 0,70; 0,90] vs RR 0,58 [95% KI: 0,48; 0,70] p-Wert für Interaktion: 0,03	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Für den indirekten Vergleich Zielwert-Strategie versus Strategie der festen Dosis bei Menschen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung: kein klarer Hinweis auf Überlegenheit der Zielwert-Strategie in der Primärprävention		
Gesamtmortalität RR 0,78 [95% KI: 0,48; 1,28] vs RR 0,93 [95% KI: 0,87; 0,99], p-Wert für Interaktion: 0,5	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Mortalität RR 0,61 [95% KI: 0,37; 1,02] vs RR 0,93 [95% KI: 0,83; 1.04], p-Wert für Interaktion: 0,12	gering (⊕⊕⊖⊖)	
tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkt RR 0,58 [95% KI: 0,44; 0,77] vs RR 0,68 [95% KI: [0,60; 0,77], p-Wert für Interaktion: 0,32	gering (⊕⊕⊖⊖)	
tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall RR 0,42 [95% KI: 0,07; 2,59] vs RR 0,79 [95% KI: 0,69; 0,91], p-Wert für Interaktion: 0,23	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens		

Begründung der Empfehlung: Die DEGAM-Autor*innengruppe stützt sich bei dieser Empfehlung auf die Literatur, die ausgehend von den vorab formulierten Schlüsselfragen systematisch recherchiert und bewertet wurde (Details siehe Hintergrund auf Seite 147ff und Evidenzbericht). Eine Statintherapie kann in fixer Dosierung mit unterschiedlicher Intensität (niedrig, moderat, hoch, siehe Tabelle 19 im Anhang) oder als Titration der Statindosis in Abhängigkeit von LDL-C-Zielwerten erfolgen (Zielwert-Strategie). Die DEGAM-Autor*innengruppe sieht keine überzeugenden Hinweise, dass die Wirksamkeit der Statine in der Primärprävention in Abhängigkeit von der Dosierung klinisch relevant variiert oder dass eine Titration nach Zielwerten einer Strategie der festen Dosis überlegen ist und schätzt hierbei die Aussagesicherheit der Evidenz als gering ein. Dagegen geht die DEGAM-Autor*innengruppe davon aus, dass Medikamentenkosten und Aufwand bei der Zielwert-Strategie deutlich höher sind. Die Evidenz zur Wirksamkeit von Statinen im Vergleich zu Placebo oder keinem Statin bei Personen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung beruht mehrheitlich auf Studien (12 von 22 RCTs), die Statine in einer festen Dosierung mit moderater Intensität nutzten.	*Dissensdarstellung der DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR:* Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen der oben genannten Empfehlung 9.1-3 nicht zu und begründen dies wie folgt (Der anschließende Text im Kasten wurden unter den Mandatstragenden der 6 Fachgesellschaften abgestimmt): Für die genannten Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR besteht in der Empfehlung zu einer Fixdosistherapie im Vergleich zu einer Zielwert-Strategie ein Dissens und sie plädieren für eine Zielwert-Strategie. Eine Fix-Dosis-Statin-Strategie negiert die quantitative Bedeutung des LDL-Cholesterins als kausalen Faktor der Arteriosklerose (263,264). Die genannten Fachgesellschaften berufen sich auf die “2021 ESC-Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice” (42). In diesen ist grundsätzlich eine schrittweise Behandlungsintensivierung empfohlen - sowohl primärpräventiv für scheinbar gesunde Menschen mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Erkrankungsrisiko als auch für Patienten mit bereits nachgewiesener Arteriosklerose und/oder Diabetes mellitus. Ein schrittweiser Ansatz mit einer Behandlungsintensivierung mit Zielen und Vorgaben für LDL-Cholesterin, Blutdruck und glykämische

	Werte werden vorgeschlagen, um Behandlern und Patienten bei der Verfolgung dieser Ziele zu helfen. Dieses Prinzip spiegelt die routinemäßige klinische Praxis wider, nach der als Teil eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses Behandlungsstrategien eingeleitet und dann intensiviert werden. Auch ist bei einer zielwertorientierten Behandlung von einer besseren Übersicht auf die Adhärenz bei der Statin-Einnahme auszugehen. Aufgrund zahlreicher Beobachtungs- und genetischer Studien ist davon auszugehen, dass der physiologisch normale LDL-Cholesterinspiegel, der die Schwelle für die Progression der Atherosklerose darstellt, im Bereich von 50 bis 70 mg/dl liegt (265). Die Assoziation zwischen einem dauerhaft niedrigen LDL-Spiegel und einem verringerten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen ist gut belegt. Besondere Beachtung sollten neuere Entwicklung hin zu den „Cholesterin-Jahren“ analog zu den „Packungs-Jahren“ (packyears) bei Rauchern finden. Die kumulative Cholesterinbelastung der Gefäßwand gibt vor, gerade in jüngeren Jahren nur niedrigere Cholesterinwerte zu tolerieren (266,267). Tatsächlich werden Zielwerte nicht einmal bei jedem dritten Patienten erreicht. Eine feste Statin-Dosis wird die Zielwerterreichung nicht

	verbessern. Der intensivierte Arzt-Patienten-Kontakt dürfte hier zielführender sein und durch eine repetitive Beratung und Aufklärung die Therapieadhärenz erhöhen

Hintergrund

Zur Frage, ob Nutzen und Schaden einer Statintherapie in Abhängigkeit von der Intensität variieren, wurde die Evidenzsynthese der UDPSTF berücksichtigt (96,244). Chou et al. (2022) identifizierten zum direkten Vergleich 4 Studien, die allerdings keine Aussagen zu patienten-relevanten Endpunkten erlaubten.

Die Studie EMPATHY (5.144 Studienteilnehmende) verglich zwei unterschiedlich intensivierte Statin-Therapien (LDL-Zielwerten <70 mg/dL vs. 100 bis 120 mg/dL) bei Personen mit diabetischer Retinopathie. In dieser Studie fanden sich keine Unterschiede in Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte. Die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch begrenzt, da die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Statindosierung am Ende der Studie sehr gering waren und in beiden Gruppen im Mittelwert einer geringen Dosierung entsprachen (9,9 mg in der Gruppe mit der höheren Intensität und bei 7,3 mg in der Gruppe mit der niedrigeren Intensität).

Zwei weitere Studien waren nicht ausreichend gepowert, um Unterschiede zwischen den Statin-Intensitäten und deren Auswirkungen im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte festzustellen. Eine Studie schloss Frauen (485 Studienteilnehmende) mit Dyslipidämie ein, die entweder Atorvastatin 10 oder 20 mg/Tag (mäßige Intensität) oder 40 oder 80 mg/Tag (hohe Intensität) erhielten und berichtete über keine Todesfälle im Studienverlauf. Die andere Studie, an der Männer oder Frauen (206 Studienteilnehmende) mit Dyslipidämie teilnahmen, berichtete über keine Schlaganfallereignisse bei Personen, die Simvastatin 10 mg/Tag (niedrige Intensität) erhielten, und über ein Ereignis bei Personen, die 40 mg/Tag (mittlere Intensität) erhielten.

Eine vierte Studie, die eine Dosis-Titration von niedriger Intensität (20 mg/Tag Lovastatin) auf mittlere Intensität (40 mg/Tag Lovastatin) erlaubte, berichtete nicht über Unterschiede in den klinischen Ergebnissen zwischen Patienten, die bei der niedrig-intensiven Therapie blieben (1.647 Studienteilnehmende) und denen, die auf die mittlere Intensität titriert wurden (1.657 Studienteilnehmende).

Chou et al. stützten ihre Aussagen im Weiteren auf indirekte Vergleiche aus Studien, die Statine mit Placebo oder keinem Statin bei Personen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung verglichen. Unter den 22 RCTs untersuchten 17 eine einzige feste Dosierung (gering 1, moderat 12, hoch 4). Zwei weitere Studien untersuchten fest

dosierte Statin-Schemata mit mehreren Dosiskategorien und 3 Studien erlaubten eine Dosistitration.

Indirekte, studienübergreifende und nach Intensität der Statintherapie stratifizierte Vergleiche dieser Studien ergaben nach Schlussfolgerungen von Chou et al. (2022) keinen klaren Hinweis auf einen dosisabhängigen Zusammenhang. Für die Gesamtmortalität und die kombinierten kardiovaskuläre Endpunkte überschnitten sich die Konfidenzintervalle der Risikoschätzer aus Studien mit niedriger, moderater und hoher Dosierung (siehe Tabelle 19). Für andere nutzen-bezogene Endpunkte war die Datenlage für die verschiedenen Statindosierungen zu gering, um aussagekräftige Vergleiche anstellen zu können.

In der JUPITER-Studie fand sich für eine hochintensive Statintherapie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus (RR 1,25 [95% KI: 1,05; 1,49).

Zur Frage, welchen Nutzen eine Zielwertstrategie (Titration der Statindosis in Abhängigkeit von LDL-C-Zielwerten) gegenüber einer Strategie der festen Dosis bei Personen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung haben, konnten Chou et al. keine Studien identifizieren, in denen beide Strategien direkt miteinander verglichen wurden (96,244). Unter den berücksichtigten Studien zur Wirksamkeit von Statinen im Vergleich zu Placebo oder keiner Statintherapie erlaubten 3 RCTs (ACAPS, AFCAPS/TexCAPS und MEGA) eine – allerdings begrenzte Dosistitration. In ACAPS (919 Studienteilnehmende) starteten die Patienten der Interventionsgruppe mit einer Eingangsdosis von Lovastatin 20 mg/Tag, die auf 40 mg/Tag oder 10 mg/Tag titriert werden konnte, um einen LDL-C-Zielwert von 90 bis 110 mg/dL zu erreichen. In der AFCAPS/TexCAPS-Studie (6.605 Studienteilnehmende) begannen die Personen in der Interventionsgruppe mit Lovastatin in einer Dosierung von 20 mg/Tag und konnten auf 40 mg/Tag titriert werden, um einen Ziel-LDL-C-Wert von weniger als 110 mg/dL zu erreichen. In der MEGA-Studie (7.832 Studienteilnehmende) begannen die Personen der Interventionsgruppe mit Pravastatin in einer Dosierung von 10 mg/Tag, wobei sie auf 20 mg/Tag titriert wurden, um einen Zielwert für das Gesamtcholesterin von weniger als 220 mg/dL zu erreichen. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in einem indirekten Vergleich mit den 19 RCTs verglichen, die feste Dosen verwendeten (siehe Tabelle 11). Chou et al. schlussfolgerten, dass es keine eindeutigen Unterschiede gab zwischen Studien, die eine begrenzte Dosistitration zuließen, und solchen, die eine feste Dosierung verwendeten. Die Schätzungen für die Effektschätzer in Studien, die eine Dosistitration zuließen, waren unpräzise und basierten in erster Linie auf zwei Studien (AFCAPS/TexCAPS und MEGA), da es

in ACAPS nur wenige Ereignisse gab. Die Unterschiede in den gepoolten Schätzern zwischen einer zielwertgesteuerten und einer fest dosierten Statintherapie waren bei der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Sterblichkeit etwas ausgeprägter. Es ergaben sich ähnlichen Effektschätzer für tödliche oder nicht tödliche Herzinfarkte. Für tödliche oder nicht tödliche Schlaganfälle war die Schätzung für die dosisabhängige Statintherapie sehr ungenau bzw. die Datenbasis gering. Von den Studien mit titrierter Dosis meldete AFCAPS/TexCAPS keine Schlaganfälle, und ACAPS berichtete nur über fünf Ereignisse, die alle in der Placebo-Gruppe auftraten.

Tabelle 11: Vergleich der Wirksamkeit, stratifiziert nach Dosierungen (niedrig, moderat und hoch) und Strategien (Zielwert versus fixe Dosis) und Endpunkten (zit. nach (3))

Vergleich und Datenbasis	Endpunkte und Effekte	Qualität der Evidenz
Vergleich unterschiedlicher Dosierungen		
niedrig 2 RCTs moderat 10 RCTs hoch 3 RCTs	Gesamtmortalität RR 0,72 [95% KI: 0,52; 1,00]; I2 = 0% RR 0,95 [95% KI: 0,89; 1,02]; I2 = 0% RR 0,81 [95% KI: 0,68; 0,97]; I2 = 0% p-Wert für Interaktion: 0,08	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
niedrig 2 RCTs moderat 9 RCTs hoch 2 RCTs	Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte* RR 0,68 [95% KI: 0,51; 0,90]; I2 = 0% RR 0,79 [95% KI: 0,70; 0,90]; I2 = 46% RR 0,58 [95% KI: 0,48; 0,70]; I2 = 0 p-Wert für Interaktion: 0,03	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
Vergleich unterschiedlicher Strategien		
Zielwert (3 RCTs, n=15.356) Feste Dosis (19 RCTs, 75.268)	Gesamtmortalität RR 0,78 [95% KI: 0,48; 1,28]; I2 = 66% RR 0,93 [95% KI: 0,87; 0,99]; I2 = 0% p-Wert für Interaktion: 0,5	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
Zielwert (3 RCTs, n=15.356) Feste Dosis (19 RCTs, 75.268)	Kardiovaskuläre Mortalität RR 0,61 [95% KI: 0,37; 1,02]; I2 = 9% RR 0,93 [95% KI: 0,83; 1,04]; I2 = 0% p-Wert für Interaktion: 0,12	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
Zielwert (3 RCTs, n=15.356) Feste Dosis (19 RCTs, 75.268)	tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkt RR 0,58 [95% KI: 0,44; 0,77]; I2 = 0% RR 0,68 [95% KI: 0,60; 0,77]; I2 = 18% p-Wert für Interaktion: 0,32	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
Zielwert (3 RCTs, n=15.356) Feste Dosis (19 RCTs, 75.268)	tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall RR 0,42 [95% KI: 0,07; 2,59], I2 = 0,5 RR 0,79 [95% KI: 0,69; 0,91]; I2 = 23% p-Wert für Interaktion: 0,23	Gering Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit
* Definition variierte über Studien		

9.1-4a Statement evidenzbasiert neu 2024	
Muskelschmerzen unter einer Statintherapie sind meist nicht kausal auf die Statine zurückzuführen.	Empfehlungsgrad
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	
Qualität der Evidenz (261)	
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse Statin: 744 Fälle/10.000 versus Placebo/kein Statin: 780 Fälle/10.000 (RR: 0,97 [95% KI: 0,93; 1,01])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Myopathien* Statin (12/10.000) versus Placebo/kein Statin: 14 Fälle/10000 (OR 0,88 [95% KI: 0,62; 1,24]) ** CK-Anstieg >10fache des Normalwertes, Rhabdomyolysen oder klinische Diagnose einer Muskelerkrankung	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Muskelschmerzen Statin (1007/10.000) versus Placebo/kein Statin:951 Fälle/10000 (OR 1,06 [95% KI: 1,01; 1,13])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
9.1-4b Empfehlung konsensbasiert neu 2024	
Treten unter einer Statintherapie Muskelbeschwerden auf, soll empfohlen werden: 1. Statin-Auslassversuch, -Wechsel oder Dosisreduktion mit dem Ziel, die Plausibilität eines Zusammenhangs zu prüfen und gegebenenfalls eine tolerierbare Therapieoption zu finden. 2. erneute kardiovaskuläre Beratung und Diskussion alternativer Handlungsoptionen (z.B. Ernährungsumstellung Maßnahmen, zur Blutdrucksenkung).	EK
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Rationale

Statine stellen nach Einschätzung der Leitliniengruppe eine gut wirksame, gut evaluierte und zudem kostengünstige medikamentöse Handlungsoption bei Personen mit einem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Durch die Empfehlung soll verhindert werden, dass durch ein vorschnelles dauerhaftes Absetzen der Statintherapie aufgrund vermeintlicher Nebenwirkungen auf diese Vorteile verzichtet wird.

Schwere Nebenwirkungen wie eine mit einer Kreatinkinase (CK)-Erhöhung > 5 ULN eingehende Myopathie, Rhabdomyolysen und Leberschädigungen stellen eine Indikation zum Absetzen oder zumindest Pausieren einer Statintherapie dar, sind jedoch selten. Sehr viel häufiger sind Statin-assoziierter Muskelschmerzen (SAMS) ohne relevante CK-Erhöhung. Muskelbeschwerden traten in klinischen Studien allerdings nicht nur unter Statinen, sondern auch unter Placebo gehäuft auf. Die Leitliniengruppe sieht eine moderate bis gute

Informationssicherheit der Evidenz, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Muskelbeschwerden und Statinen tatsächlich selten ist. Allerdings kann im Einzelfall ein kausaler Zusammenhang zwischen Muskelbeschwerden und Statinen nicht objektiv überprüft werden. Mit Blick auf die Adhärenz ist hierbei auch die Interpretation der Betroffenen maßgeblich. Statin-Auslassversuch, -wechsel oder eine Dosisreduktion können einerseits dazu beitragen, die Plausibilität eines möglichen kausalen Zusammenhangs auch aus Sicht der Betroffenen zu bewerten und anderseits einen tolerablen Modus für die Fortführung der Therapie zu identifizieren.

Ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Symptomatik und Statintherapie plausibel (z.B. weil das Absetzen zu einer Verbesserung der Symptomatik geführt hat), soll überprüft werden, ob der Wechsel zu einem anderen Statin oder der Dosis zu einer hinreichenden Verträglichkeit führt. Dabei sollten mindestens 2 verschiedene Statinpräparate, beginnend in einer niedrigen Dosierung) ausprobiert werden (268). Eine vermutete Unverträglichkeit soll allerdings auch Anlass sein, die Risikosituation und alternative Optionen erneut zu besprechen. Hierbei sind insbesondere die nicht-medikamentösen Optionen zu diskutieren.

Hintergrund

In klinischen Studien traten vor allem Muskelbeschwerden zwar häufig auf, die Leitliniengruppe schätzt aber die Informationssicherheit der Evidenz als hoch ein, dass nur in seltenen Fällen ein kausaler Zusammenhang angenommen werden kann.

Klinisch relevante Myopathien (CK-Anstieg >10fache des Normalwertes, Rhabdomyolysen oder klinische Diagnose einer Muskelerkrankung) traten in den klinischen Studien zur Wirksamkeit von Statinen in der Primärprävention über den durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von ca 4 Jahren nur sehr selten und in den Statin- und Vergleichsgruppen in ähnlicher Häufigkeit auf (12/10.000 Personen versus 14/10.000) (261).

Ähnliches gilt für Leberfunktionsstörungen (mindestens 3-facher Anstieg der AST oder ALT oder Diagnose einer Lebererkrankung; 122/10.000 versus 92/10.000). Sehr viel häufiger traten dagegen unter Statinen subjektive Muskelbeschwerden ohne relevanten CK-Anstieg auf (1007 Fälle/10.000 Personen). Allerdings traten auch in den Kontrollgruppen 951 Fälle/10.000 Personen auf, so dass nur in ca 5,5% der Fälle ein kausaler Zusammenhang mit der Statintherapie plausibel ist.

Demgegenüber berichten Register- und Beobachtungsstudien eine Prävalenz von Statin-assoziierten Muskelschmerzen von 7-29% (269). Eine Beobachtungsstudie (107.835 Studienteilnehmende) zeigte, dass in der klinischen Praxis in 5% aller Behandlungsfälle eine Statintherapie mit der Begründung einer Statin-assoziierten Nebenwirkung dauerhaft abgebrochen wurde (270).

Es gibt weder eine einheitliche Definition noch klare diagnostische Kriterien für die Diagnose von Statin-assoziierten Muskelschmerzen oder einer Statinintoleranz(271). Im Einzelfall ist ein kausaler Zusammenhang in der Regel nicht objektiv belegbar.

Eine systematische Literaturübersicht identifizierte 26 Publikationen, in denen Empfehlungen zu einer Vorgehensweise bei fraglicher Statinintoleranz gegebenen wurde (271). Keiner der berücksichtigten Arbeiten beschrieb einen systematischen Prozess zur Identifizierung, Überprüfung und Synthese der Evidenz.

Eine Verbesserung der Symptomatik nach einem mindestens 2-wöchigen Unterbrechen der Therapie ist ein Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang, aber kein zwingender Beweis (268,269). Das teilweise in der Literatur empfohlene Vorgehen in solchen Fällen mindestens 2 weitere Statinpräparate in zunächst niedriger Dosierung zu testen, erscheint der Leitliniengruppe plausibel (268,271).

Ein risikozentriertes Beratungsgespräch kann andere, wirksame Alternativen insbesondere in der Lebensführung aufzeigen.

9.1-5 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024		
Wenn der Abbruch einer Statintherapie wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen indiziert ist, kann bei einem kardiovaskulären Risiko ≥20%/10 Jahre eine alternative Medikation mit Ezetimib oder Bempedoinsäure oder Fibraten empfohlen werden. Zur Wirksamkeit der PCSK9-Hemmer* im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte kann bei Menschen in der Primärprävention keine evidenzbasierte Aussage gemacht werden. * Verordnung zu Lasten der GKV nur zulässig bei Personen mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und Indikation zu einer Lipid-Apherese.	Empfehlungsgrad 0	Dissens: Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu. Die Begründung findet sich unter dem Empfehlungskasten.
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (272–276)		
Für den Vergleich Ezetimib als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 0,99 [95% KI: 0,92; 1,06])[1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,97 [95% KI: 0,87; 1,09]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR 0,87 [95% KI: 0,80; 0,94]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR 0,82 [95% KI: 0,71; 0,96]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Krebserkrankungen (RR 1,01 [95% KI: 95% 0,92; 1,11])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Frakturen (RR 1,01 ([95% KI: 0,92-1,11])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Neurokognitive Ereignisse (RR 1,48 [95% KI: 0,58; 3,81])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Inzidenter Diabetes mellitus (RR 0,88 ([95% KI: 0,61; 1,20])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Für den Vergleich Bempedoinsäure als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (HR 1,03 [95% KI: 0,90; 1,18])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,04 [95% KI: 0,88; 1,24])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Ereignisse[3] (HR 0,85 [95% KI: 0,76; 0,96])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Letaler und nicht letaler Herzinfarkt (HR 0,77 [95% KI: 0,66; 0,91])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Letaler und nicht letaler Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,67; 1,07])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Schwere unerwünschte Nebenwirkungen (25,2% versus 24,9%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Nebenwirkung mit der Folge des Studienabbruchs (10,8% versus 10,4%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	

Renale Ereignisse (11,5% versus 8,6%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Gicht (3.1% versus 2.1%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Cholelithiasis (2,2 versus 1,2%)	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Muskelbeschwerden (5,6% versus 6,8%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Für den Vergleich Fibrate als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 1,02 [95% KI: 0,68; 1,52])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Ereignisse[3] (RR 0,79 [95% KI: 0,68; 0,92])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (RR 1,38 [95% KI: 0,71; 2,68])	Sehr gering (⊕⊖⊖⊖)	
Für den Vergleich PCSK9-Hemmer als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 0,1,03])[1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,85; 1,07]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR 0,81 [95% KI: 0,76; 0,87]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR 0,74 [95% KI: 0,64; 0,85]) [1]	gering (⊕⊕⊖⊖)[2]	
Therapieabbruch infolge Nebenwirkungen (RR 1,08 [95% KI: 0,99; 1,19])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Therapieabbruch infolge Myalgien/Muskelschmerzen (RR 1,02 [95% KI: 0,22; 4,74])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Neurokognitive Ereignisse (RR 1,00 [95% KI: 0,87; 1,15])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Inzidenter Diabetes mellitus (RR 0,99 [95% KI: 0,93; 1,07])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Behandlungsabbruch infolge von lokalen Injektionsreaktionen: 0,26% [95% KI: 0,19; 0,35%]	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
[1] Ergebnisse einer Netzwerkanalyse, Angaben zu PCSK9-Hemmer beruhen ausschließlich und Angaben zu Ezetimib überwiegend auf Daten aus der Sekundärprävention; [2] Einschätzung der Qualität der Evidenz bezieht auf Personen mit einem kardiovaskulärem Risiko 5-15% über 5 Jahre bzw. mit 3-4 Risikofaktoren; [3] Tod infolge kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall; [4] Tod infolge koronarer Ursache oder nicht-tödlicher Herzinfarkt		
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens		

Rationale:

Begründung der Empfehlung:	*Dissensdarstellung der DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR:*
Für keine der genannten Substanzen gibt es bei einer nach Einschätzung der DEGAM-Autor*innengruppe geringen bis moderaten	Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen der oben genannten Empfehlung 9.1-5 nicht zu und

Aussagesicherheit der Evidenz Belege, dass die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität reduziert wird. Für Ezetemib und PCSK9-Hemmer schätzt die Leitliniengruppe die Aussagesicherheit der Evidenz als gering bis moderat ein, dass das Risiko für nichttödliche Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle reduziert wird. Für Fibrate und Bempedoinsäure schätzt die Leitliniengruppe die Aussagekraft als moderat ein, dass die Risiken für tödliche und nichttödliche Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle reduziert werden. Im Einzelfall- insbesondere bei sehr hohem individuellem Risiko- kann ein Therapieversuch damit gerechtfertigt sein. Dabei sollte die in der Empfehlung genannte Reihenfolge berücksichtigt werden. Neben der dargelegten Evidenz waren für die Leitliniengruppe folgende Aspekte maßgeblich für die Empfehlung(-sstärke): • Mit Ezetimib und Fibraten gibt es die meisten klinischen Erfahrungen. • Die Effektschätzer für Ezetimib und PCSK9-Hemmer beruhen im Wesentlichen auf Daten aus der Sekundärprävention bzw. auf den Daten von Studien, in denen beide Medikamente nicht statt, sondern in Kombination mit einem Statin gegebenen wurden.	begründen dies wie folgt (Der anschließende Text im Kasten wurden unter den Mandatstragenden der sechs Fachgesellschaften abgestimmt): Analog zu den Dissenserläuterungen zu Empfehlung 9.2-2 plädieren die genannten Fachgesellschaften auch hier für eine kardiovaskuläre Risikoschwelle von 10%/10 Jahre. Die genannten Fachgesellschaften teilen die Auffassung, dass Ezetimib oder Bempedoinsäure bei Menschen mit Statinintoleranz eine sinnvolle medikamentöse Behandlungsalternative darstellen. Fibrate sind jedoch vor allem vor dem Hintergrund anderer Behandlungsoptionen nicht als sinnvoller Ersatz von Statinen anzusehen. Daher werden Fibrate aufgrund der sehr geringen Evidenz in einigen Leitlinien nicht mehr routinemäßig in der Primärprävention empfohlen (77,80,275,278). Ezetimib und Bempedoinsäure können als Ersatz für Statine z.B. bei Unverträglichkeit auch in der Primärprävention eingesetzt werden. Beide Substanzen werden aber auch als sinnvolle Kombinationspartner für Statine im Rahmen einer zielgerichteten LDL-Cholesterin-Senkung gesehen (279,280).

• Nur für Bempedoinsäure gibt es direkte Evidenz für die Gruppe der Personen mit Statinunverträglichkeit oder Ablehnung einer Statintherapie. Diese Evidenz beruht allerdings auf einer einzigen Studie, in die sowohl Personen mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen worden waren. Zudem gab es Hinweise auf relevante unerwünschte Wirkungen, insbesondere renale Ereignisse, Gicht und Cholelithiasis. • PCSK9-Hemmer dürfen laut der Arzneimittelrichtlinie zu Lasten der GKV nur bei Personen mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und Indikation zu einer LDL-Apherese verordnet werden (277). • Die Therapiekosten für PCSK9-Hemmer und Bempedoinsäure sind deutlich höher als die für Ezetimib und Fibrate. • Fibrate wirken vornehmlich über die Senkung erhöhter Triglycerid- und die Erhöhung niedriger HDL-Werte. Die Senkung des LDL-C ist im Vergleich zu anderen Lipidsenkern geringer ausgeprägt.	Zudem wird die fehlende Aussage zu PCSK9-Hemmer methodisch nicht unterstützt. Zu großen Subgruppen aus RCTs zu Personen ohne Myokardinfarkt und mit hohem kardiovaskulärem Risiko allerdings mit erwiesener Arteriosklerose liegen so positive Studienergebnisse für diese Substanzen vor, dass die Gabe von PCSK9-Hemmern bei klinischer Indikation auch im Präventivbereich nicht ausgeschlossen werden sollte (281).

•

Hintergrund

Ezetimib

Zur Beantwortung der Frage zu Nutzen und Schaden von Ezetimib als lipidsenkende Therapie bei Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt (273,274).

Die Netzwerk-Metaanalyse von Khan et al. (273) berichtet Effektschätzer für die Wirksamkeit von Ezetimib (und PCSK9-Hemmern) für Erwachsene in der Primär- und Sekundärprävention und unterscheidet zwei Interventionsszenarien: die Gabe von Ezetimib zusätzlich zu Statinen und die Gabe von Ezetimib als alleinige medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Personen mit Statinunverträglichkeit.

Die Datengrundlage bildeten insgesamt 14 RCTs (83.660 Studienteilnehmende), die unterschiedliche Kombinationen untersuchten: PCSK9-Henmmer versus Kontrolle, Ezetimib versus Kontrolle oder PCSK9-Hemmer versus Ezetimib, wobei unterschiedliche Hintergrundtherapien, die in beiden Studienarmen zum Einsatz kamen, erlaubt waren. Fünf Studien untersuchten als primären Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, die übrigen hatten als primären Endpunkt einen Surrogatendpunkt (bei 7 Studien den LDL-C-Wert). Das Durchschnittsalter in den Studien betrug 61 Jahre (Interquartilbereich (IQR) 60–65 Jahre) und die mittlere Nachbeobachtungsdauer war zwei Jahre (IQR 1–3 Jahre).

Insgesamt verglich eine Studie (720 Studienteilnehmende) einen PCSK9-Hemmer mit Ezetimib, 10 Studien (62.664 Studienteilnehmende) verglichen einen PCSK9-Hemmer mit einer Kontrolle und 3 Studien (23.276 Studienteilnehmende) untersuchten die Wirksamkeit von Ezetimib im Vergleich zu einer Kontrolle. Nur in 2 Studien (EWTOPIA 75 und ODYSSEY CHOICE I) wurden ausschließlich Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen. In den übrigen Studien lag der Anteil der Personen mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zwischen 15 und 100%. In 8 Studien war der Anteil > 50%. In allen 14 Studien erhielten die Personen in beiden Studienarmen teilweise ein Statin. Nur in einer Studie (EWTOPIA 75) lag dieser Anteilswert <5%. Keine Studie schloss explizit Personen mit einer Statinunverträglichkeit ein.

Die genannten Effektschätzer für Personen in der Primärprävention beruhen damit fast ausschließlich auf Daten aus der Sekundärprävention. Eine Annahme der Autoren ist hierbei, dass die relativen Effekte für verschiedene Präventionstypen und Bereiche des kardiovaskulären Ausgangsrisikos konstant sind. Auf Personen mit Statinunverträglichkeit

kann ebenfalls nur indirekt geschlossen werden. Dies wurde von den Autoren bei der Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE grundsätzlich berücksichtigt.

Weitere Einschränkungen der Aussagekraft ergeben sich durch die begrenzte Nachbeobachtungsdauer der Studien. Nur ein Teil der Studien hatte als primären Endpunkt ein kardiovaskuläres Ereignis. Allerdings zeigten Subgruppenanalyse keine signifikante Wechselwirkung zwischen Studien mit und ohne primäre kardiovaskuläre Endpunkte.

Die Netzwerkanalyse legt nahe, dass die Gabe von Ezetimib als Monotherapie bei Personen mit einem hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse das Risiko für einen nichttödlichen Herzinfarkt (RR 0,87 [95% KI: 0,80; 0,94]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und einen nichttödlichen Schlaganfall (RR 0,82 [95% KI: 0,71; 0,96], moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) reduziert, jedoch nicht die Gesamtmortalität (RR 0,99 [95% KI: 0,92; 1,06]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,97 [95% KI:, 0,87; 1,09]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]).

Zum Schaden von Ezetimib wurde eine systematische Literaturübersicht berücksichtigt, die insgesamt 48 RCTs (28.444 Studienteilnehmende), davon 12 Studien aus der Primärprävention in die Analyse einschloss (274). In diesen Studien lag die Nachbeobachtungsdauer zwischen 24 und 312 Wochen (Median 34 Wochen). Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden betrug 62,6 Jahre, 71,9 % waren männlich, der mittlere LDL-C-Ausgangswert betrug 112,1 mg/dl (2,9 mmol/l). In 25 Studien umfassten die Behandlungsschemata Ezetimib als Monotherapie (663 Teilnehmer in 11 Studien), Ezetimib plus Statin (13.230 Teilnehmer in 36 Studien) und Ezetimib plus Fibrat (340 Teilnehmende in einer Studie). Insgesamt 12 RCTs (1.486 Teilnehmende) wurden in der Primärprävention durchgeführt, 25 Studien in der Sekundärprävention und für 12 Studien war dies nicht spezifiziert.

Die Meta-Analyse aller RCTs (Primär- und Sekundärprävention) legt nahe, dass Ezetimib nicht im Zusammenhang steht mit dem Auftreten von Krebs (RR 1,01 [95% KI: 0,92; 1,11]; 10 RCTs; 22.363 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), eines Diabetes mellitus (RR 0,88 [95% KI: 0,61; 1,28]; 8 RCTs; 20.319 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) oder einer Fraktur (RR 0,90 [95% KI: 0,74; 1,03]; 8 RCT; 20.291 Teilnehmende). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Abbruchrate infolge von Nebenwirkungen (RR 0,87 [95% KI: 0,74; 1,03]; 40 RCTs; 27.362 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung

wegen Indirektheit]), gastrointestinalen Symptomen (RR 1,34; [95% CI 0,58-3,08]; 20 RCTs; 2.432 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]) oder Myalgien/Muskelschmerzen (RR 0,82 [95% KI: 0,51; 1,33]; 25 RCTs; 2.438 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz).

Insgesamt lagen Daten aus 12 RCTs (1.486 Teilnehmende) zur Primärprävention vor. Die Ergebnisse zeigen vergleichbare Ergebnisse wie alle RCTs zusammengefasst, aber mit deutlich unpräziseren Schätzern aufgrund der kleineren Stichprobe. Die Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise, dass das Risiko für die jeweiligen Endpunkte über verschiedene Präventionstypen (Sekundär- und Primärprävention) variiert.

Fibrate

Zur Fragestellung nach dem Nutzen und Schaden von Fibraten im Vergleich zu Placebo wurde eine systematische Übersichtsarbeit berücksichtigt (275).

Jakob et al. berücksichtigten die Daten aus insgesamt 6 RCTS (16.135 Teilnehmende) ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (275). Die Anzahl der Studienteilnehmenden variierte zwischen 164 und 7664. Drei Studien umfassten überwiegend Männer. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmenden variierte in Studien zur Primärprävention zwischen 47,3 und 62,3 Jahren. Vier Studien umfassten nur Personen mit Typ-2-Diabetes; in den beiden anderen Studien lag der Anteil der Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus bei 47,5 % bzw. 2,6 %. Insgesamt 4 Studien waren in gemischten Präventionspopulationen durchgeführt worden, es war allerdings möglich die Daten für Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen zu extrahieren.

Betrachtet man nur Studien, in denen Fibrate als Monotherapie mit einem Placebo verglichen wurde, legen die Ergebnisse nahe, dass Fibrate das Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall reduzieren (RR 0,79 [95% KI: 0,68; 0,92]; 4 RCTS, 12.152 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) aber nicht die Gesamtmortalität (RR 1,02 [95% KI: 0,68; 1,52]; 3 RCTS, 4.489 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) senken.

Bempedoinsäure

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden von Bempedoinsäure als Monotherapie gegenüber Placebo bei Personen mit möglicher Statinintoleranz wurde eine einzelne RCT identifiziert (276). In die CLEAR Outcomes (13.970 Studienteilnehmende, Dauer 3,4 Jahre) wurden Personen im Alter von 18 bis 85 Jahren eingeschlossen, wenn sie ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten oder ein sehr hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis hatten. Sie mussten zudem angeben, dass sie aufgrund einer Nebenwirkung, die während der Statin-Therapie begonnen oder sich verstärkt hatte und nach Absetzen der Statin-Therapie verschwand oder sich besserte (Statinintoleranz), nicht in der Lage oder nicht bereit waren, Statine zu erhalten. Es konnten auch Personen eingeschlossen werden, die Statine in einer niedrigen Dosierung einnahmen. Zudem waren Komedikationen mit anderen lipidsenkenden Medikamenten (Ezetimib, PCSK9_Hemmer, Fibrate) erlaubt. Personen in der Interventionsgruppe (IG) erhielten täglich 180mg Bempedoinsäure, die Kontrollgruppe(KG) erhielt Placebo.

Insgesamt wurden 13.970 Personen randomisiert (IG: 6.992; KG: 6.978). Das Durchschnittsalter (± SD) betrug 65,5 ± 9,0 Jahre, 48,2 % waren weiblich, 45,6 % hatten einen Diabetes und 69,9 % hatten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Über beide Gruppen nahmen 22,7 % ein Statin und 11,5 % Ezetimib ein. Der mittlere LDL-C-Spiegel betrug 139,0 mg/dl, der mittlere HDL-Spiegel 49,5 mg/dl, der mittlere Triglyceridspiegel 159,0 mg/dl. Die Nachbeobachtungsdauer betrug durchschnittlich 41 Monate lang. Bei 29,1 % in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 31,7 % in der Placebo-Gruppe kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Studientherapie.

In der Interventionsgruppe zeigten sich Vorteile im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt (Kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödliche Schlaganfall, Revaskularisation) (HR 0,87 [95% KI: 0,79; 0,96], 1 RCT, 13984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]), einen komponierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,76; 0,96]; 1 RCT; 13.984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]), tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkte (HR 0,77 [95% KI: 0,66; 91], 1 RCT, 13984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]). Keine Vorteile zeigten sich im Hinblick auf einen tödlichen und nichttödlichen Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,67; 1,07], 1 RCT; 13984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]),

die kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,04 [95% KI: 0,88; 1,24], 1 RCT, 13.984 Teilnehmende) geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]) und die Gesamtmortalität (HR 1,03 [95% KI: 0,90-1,18], 1 RCT, 13.984 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]). In beiden Gruppen traten schwere unerwünschte Ereignisse ähnlich häufig auf (IG: 25,2%; KG: 24,9%) und es kam ähnlich häufig zu einem Abbruch der Studientherapie (IG: 10,8%; KG: 10,4%). Unterschiede fanden sich im Hinblick auf die Erhöhungen des Leberenzymspiegels (IG: 4,5 % ; KG: 3,0 %) und renale Ereignissen (IG: 11,5 %; KG: 8,6 %). Myalgien wurden bei 5,6 % der Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 6,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. Die Autoren berichteten über Rhabdomyolyse bei acht Personen (0,06 %), von denen zwei (einer in jeder Studiengruppe) die diagnostischen Kriterien für Rhabdomyolyse erfüllten. Erhöhungen der Leber-Aminotransferase-Werte um mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs traten in der Bempedoinsäure-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, und die mittleren Veränderungen des Kreatinin- und Harnsäurespiegels gegenüber dem Ausgangswert waren in der Bempedoinsäure-Gruppe ebenfalls größer. Die Inzidenz von Hyperurikämie war in der Bempedoinsäure-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (10,9 % vs. 5,6 %), ebenso wie die Inzidenz von Gicht (3,1 % vs. 2,1 %) und Cholelithiasis (2,2 % vs. 1,2 %).

PCSK9-Hemmer

Zur Beantwortung der Frage nach Nutzen und Schaden von PCSK9-Hemmern als lipidsenkende Therapie bei Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt (272,273). Die bereits oben zu Ezetimib beschriebene Netzwerk-Metaanalyse von Khan et al. (273) berichtet Effektschätzer für die Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern u.a. für Erwachsene in der Primärprävention und unterscheidet zwei Interventionsszenarien: die Gabe von PCSk9-Hemmern zusätzlich zu Statinen und die Gabe von PCSk9-Hemmern als alleinige medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Personen mit Statinunverträglichkeit. Zur Beschreibung der Datengrundlage, methodischer Vorgehensweise und Limitationen der Studie von Khan et al. siehe oben in der Beschreibung zu Ezetimib. Keine der berücksichtigten Studien, die ausschließlich Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung einschlossen, berichten Daten zu klinischen

Endpunkten. Damit beruhen die genannten Effektschätzer für klinische Endpunkte fast ausschließlich auf Daten aus der Sekundärprävention beruhen.

Die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse legen nahe, dass die Gabe eines PCSK9-Hemmers als Monotherapie bei Personen mit einem hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse das Risiko für einen nichttödlichen Herzinfarkt (RR 0,81 [95% KI: 0,76; 0,87]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und einen nichttödlichen Schlaganfall (RR 0,74 [95% KI:, 0,64; 0,85]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]), jedoch nicht die Gesamtmortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 1,03]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 1,03]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) senkt.

Zu der Frage nach dem möglichen Schaden einer Therapie mit PCSK9-Hemmern analysierten Li et al (2022) die Daten aus 32 RCTs (65.861) ein (272). Darunter waren 5 RCTs, an denen Personen in der primären Prävention teilnahmen, und 11 RCTs, an denen Personen in der primären und sekundären Prävention teilnahmen. Es wurde keine Subgruppenanalyse basierend auf dem Präventionstyp durchgeführt. Die meisten Studien bezogen sich auf Alirocumab (19 Studien), Evolocumab (8 Studien) und Inclisiran (4 Studien). Die Nachbeobachtungsdauer lag zwischen 24 und 146 Wochen (Median 40 Wochen).

Die Meta-Analyse aller RCTs (Primär- und Sekundärprävention) legt nahe, dass PCSK9-Hemmer nicht im Zusammenhang stehen mit dem Auftreten eines Kataraktes (RR 0,93 [95% KI: 0,80; 1,07]; 8 RCTs; 51.427 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), eines Diabetes mellitus (RR 0,99 [95% KI: 0,93-1,07]; 14 RCTs; 37.187 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), gastrointestinaler Blutungen (RR 0,60 [95% KI: 0,26; 1,41]; 10 RCT; 33.541 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) oder neurokognitiver Ereignisse (RR 1,00 [95% KI: 0,87; 1,15]; 19 RCT; 5.9334 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Abbruchrate infolge von Nebenwirkungen (RR 1,08 [95% KI: 0,99; 1,19]; 40 RCTs; 27.362 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]), grippeähnlicher Symptome (RR 1,50 [95% KI: 0,06; 36,58]; 5 RCTs; 995 Teilnehmende Studienteilnehmende; sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]) oder Myalgien/Muskelschmerzen (RR 1,02 [95% KI: 0,22; 4,74]; 19 RCTs; 1.900 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]). Es kam in 0,26% [95% KI: 0,19;

0,35%]; hohe Qualität der Evidenz) der Fälle zu einem Behandlungsabbruch infolge von lokalen Injektionsreaktionen.

9.1-6a Statement evidenzbasiert neu 2024	
Menschen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) haben ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Zur Detektion gibt es validierte Kriterien[1]. 1: siehe Tabelle 12 und Tabelle 13	
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (282)	
Diagnostische Aussagekraft der Simon-Broome-Kriterien (Schwellenwert für positiven Test: möglich + definitiv) Sensitivität: 89,0% [95% KI: 84,5; 92,4]; Spezifität: 28,7% [95% KI: 16,0; 45,9] Range16-52% basierend auf 4 Studien (1872 Studienteilnehmende) 1,872	sehr gering (⊕⊖⊖⊖)
Diagnostische Aussagekraft DLCN Kriterien (Schwellenwert für positiven Test: Score >5) Sensitivität: 86,8% [96% KI 71,1; 94,6]; Spezifität: 45,7% [95% KI: 32,0; 60,1]	gering (⊕⊕⊖⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	
9.1-6b Empfehlung konsensbasiert neu 2024	
Erwachsene, die die Simon-Broome-Kriterien[1] für eine mögliche oder definitive familiäre Hypercholesterinämie (FH) erfüllen ODER die einen Punktwert > 5 nach den Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)[2] Kriterien haben, sollten zu einer spezialisierten Abklärung einer möglichen familiären Hypercholesterinämie (FH) überwiesen werden. 1,2: siehe Tabelle 12 und Tabelle 13	Empfehlungsgrad EK
Ergebnis Konsensverfahren: starker Konsens	

Tabelle 12: Simon Broome Kriterien für die Diagnose einer heterozygoten Hypercholesterinämie (FH) bei Erwachsenen (Alter > 16 Jahre); zitiert. nach (283)

Gesamtcholesterin >290mg/dl (>7,5 mmol/l) oder LDL-Cholesterin >190mg/dl (> 5,0 mmol/l) UND	
Nachweis von tendinösen Xanthomen bei Patient*in oder Verwandten ersten oder zweiten Grades ODER Nachgewiesene DNA Mutation	FH definitiv
Herzinfarkt bei mindestens einem Verwandten zweiten Grades < 50. Lebensjahr oder ersten Grades < 60.Lebensjahr ODER Familienanamnese von deutlich erhöhtem Cholesterin (>290mg/dl bzw. >7,5 mmol/l) bei Verwandten ersten oder zweiten Grades	FH möglich

Tabelle 13: Kriterien der Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) für die Diagnose einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie, zitiert nach (283)

1. Familienanamnese[1]	
Patient*in hat eine Verwandte/einen Verwandten 1. Grades mit vorzeitiger koronarer Herzerkrankung (Männer < 55 Jahren, Frauen < 60 Jahren)	1 Punkt
Patient*in hat eine Verwandte/einen Verwandten ersten Grades mit LDL-Cholesterin über der 95. Perzentile für das jeweilige Alter und Geschlecht	1 Punkt
Patient*in hat eine Verwandte/einen Verwandten ersten Grades mit tendinösem Xanthom und/oder Arcus corneae	2 Punkte
Patient*in hat Kind/Kinder < 18 Jahren mit LDL-Cholesterin über der 95. Perzentile für das jeweilige Alter und Geschlecht	2 Punkte
2. Persönliche Anamnese[1]	
Vorzeitige KHK (Männer < 55 Jahren, Frauen < 60 Jahren)	2 Punkte
Vorzeitiger zerebraler oder peripherer vaskulärer Erkrankung (Männer < 55 Jahren, Frauen < 60 Jahren)	1 Punkte
3. Körperliche Untersuchung[1]	
Sehnenxanthome	6 Punkte
Arcus lipoides corneae < 45 Jahre	4 Punkte
4. LDL-Cholesterin[1]	
> 325 mg/dl (> 8,5 mmol/l)	8 Punkte
251–325 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5 Punkte
191–250 mg/dl (5,0– < 6,4 mmol/l)	3 Punkte
155–190 mg/dl (4,0– < 4,9 mmol/l)	1 Punkt
[1] Für die Berechnung der Gesamtpunktzahl wird pro Kategorie jeweils nur der höchste zutreffende Punktwert berücksichtigt. Kommen beispielsweise in einer Familie sowohl eine Dyslipidämie, eine KHK und Sehnenxanthome vor, beträgt der Punktwert für die Kategorie Familienanamnese 2.	
Wahrscheinlichkeit einer familiären Hypercholesterinämie: 0 – 2 Punkte: FH unwahrscheinlich 3 – 5 Punkte: FH möglich 6 – 8 Punkte: FH wahrscheinlich > 8 Punkte: FH definitiv	

Rationale

Eine Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist durch einen vererbten genetischen Defekt bzw. eine Mutation charakterisiert. Von der Geburt an kann es einer hohen Cholesterinkonzentration kommen und damit einhergehend zu einer frühen Entwicklung von Arteriosklerose und koronarer Herzkrankheit (74). Eine FH wird autosomal-dominant vererbt; Geschwister und Kinder von Menschen mit FH haben ein 50-prozentiges Risiko, FH zu erben (282). Eine Meta-Analyse berichtet ausgehend von den Daten von 44 Studien (10.921.310 Studienteilnehmende) eine gepoolte Prävalenz von 0,32% [95% KI: 0,26; 0,39], wobei die Heterogenität zwischen den Studien sehr groß ist (I^2 = 100%) (284).

Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass Personen mit einer FH von einer Diagnostik und daran anknüpfenden lipidsenkenden Therapie (primär mit Statinen) profitieren (282). Während die Diagnostik und Therapie der FH nicht Gegenstand dieser Leitlinie ist, nennt die Empfehlung Kriterien, wann eine Überweisung in eine spezialisierte Versorgung erfolgen soll. Bei Erwachsenen sind die am häufigsten verwendeten klinischen Diagnosemethoden die Simon-Broome-Kriterien (Tabelle 12) und Kriterien des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)(Tabelle 13)(283). Deren diagnostische Aussagekraft variiert in Abhängigkeit von den gewählten Testschwellen. Die Leitliniengruppe schätzt die Informationssicherheit der Evidenz für die Kenngrößen der diagnostischen Aussagekraft als (sehr) gering ein. Die Leitliniengruppe berücksichtigt, dass an dieser Stelle die klinischen Scores nicht genutzt werden sollen, um eine endgültige Diagnose zu stellen. Bei der Wahl der in der Empfehlung genannten Testschwelle berücksichtigt die Leitliniengruppe zudem, dass bei Anwendung der klinischen Scores für eine Überweisung zu einer spezialisierten Abklärung der Schwerpunkt eher auf einer höheren Sensitivität und in etwas geringerem Maße auf der Spezifität liegt. Aus Sicht der Leitliniengruppe stellen die in der Empfehlung genannten Schwellenwerte für beide Scores den besten Kompromiss zwischen angemessener Sensitivität und Spezifität dar.
Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR plädieren dafür, dass bei einem zukünftigen Update der Leitlinie auch eine Empfehlung zur Therapie bei genetischer Nicht-FH-Dyslipidämie gegeben wird.

Hintergrund

Zur Frage nach der diagnostischen Genauigkeit der Simon-Broome-Kriterien und der DLCN-Kriterien im Vergleich zum Referenzstandard (Gentests für Mutationen in den LDLR-, APOB- und PCSK9-Genen) wurde eine systematische Literaturübersicht berücksichtigt (282). Die Autoren berichten für verschiedene Schwellenwerte die Sensitivität und Spezifität (siehe Tabelle 14). Die Anzahl der Studien bzw. der Studienteilnehmenden, die für die verschiedenen Analysen zu Verfügung standen, lag zwischen 3 und 4 bzw. 656 und 1872.

Tabelle 14.Diagnostische Aussagekraft für die Simon-Broome-Kriterien und die DLCN-Kriterien; Quelle: (282)

Schwellenwert/ Definition für Überweisung	Diagnostische Aussagekraft	Qualität der Evidenz
Simon-Broome-Kriterien		

Definitive FH	Sensitivität: 36,0% [95% KI: 18,6; 58,1] Spezifität: 28,7% [95% KI: 16,0; 45,9]	Sehr gering Herabstufung wegen Risiko für Bias (sehr schwerwiegend), Inkonsistenz (sehr schwerwiegend) und fehlender Präzision (sehr schwerwiegend)
Definitive oder mögliche FH	Sensitivität: 89,0% [95% KI: 84,5; 92,4] Spezifität: 28,7% [95% KI: 16,0; 45,9]	Sehr gering Herabstufung wegen Risiko für Bias (sehr schwerwiegend), Inkonsistenz (sehr schwerwiegend)
Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)-Kriterien		
Punktwert > 8	Sensitivität: 56,7% [95% KI: 46,0; 66,9] Spezifität: 80,0% [95% KI: 71,3; 86,9]	gering Herabstufung wegen Inkonsistenz (sehr schwerwiegend)
Punktwert > 5	Sensitivität: 86,8% [96% KI 71,1; 94,6] Spezifität: 45,7% [95% KI: 32,0; 60,1]	gering Herabstufung wegen Inkonsistenz (sehr schwerwiegend)
Punktwert > 2	Sensitivität: 96.7% [95% KI: 93,9; 98,3] Spezifität: 12,5% [95% KI: 5,7; 25,3]	gering Herabstufung wegen Inkonsistenz (sehr schwerwiegend)

9.1-7 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	
a) Bei über 75-jährigen sollte das Absetzen einer bereits länger andauernden (> 2 Jahre) primärpräventiven Statintherapie nicht allein aufgrund des Alters empfohlen werden. b) Bei Menschen mit limitierter Lebenserwartung (< 1 Jahr) sollte das Absetzen einer bestehenden Statintherapie empfohlen werden.	Empfehlungsgrad B B
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (285)	
Für den Vergleich Abbrechen einer Statintherapie versus Fortführen einer Statintherapie bei über 75-jährigen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	
Kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,43 [95%-KI 1,11; 1,85])	gering (⊕⊕⊖⊖)
MACE[1)] (HR 1,32 [95%-KI 1,22; 1,44])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Letale und nicht-letale Myokardinfarkt (HR 1,42 [95%-KI 1,24; 1,63])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Letale und nicht-letale Schlaganfälle (RR: 1,30 [95% KI: 1,16; 1,46])	gering (⊕⊕⊖⊖)
Für den Vergleich Abbrechen einer Statintherapie versus Fortführen einer Statintherapie bei Menschen mit limitierter Lebenserwartung	
Gesamtmortalität (Abbrechen vs. Fortführen: ARD 3,5% (90% KI: -3,5-10,5%) über 2 Monate	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Ereignisse (Abbrechen: 13/182 Ereignisse vs. Fortführen: 11/189 Ereignisse, kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis über 1 Jahr (p = 0,64)	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Lebensqualität (McGill-Lebensqualitätsskala, Gesamtscore: 7,11 vs 6,85 (Differenz 0,26 (95% KI: 0,02; 0,50)	gering (⊕⊕⊖⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: zu a): starker Konsens zu b): starker Konsens	
1) schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; einzelne Komponenten: Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall und Revaskularisation)	

Rationale

Multimedikation (Polypharmazie) wird zumeist definiert als die regelmäßige Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten (286) und ist in älteren Bevölkerungsgruppen weit verbreitet (287). Eine Multimedikation ist assoziiert mit dem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (288), Arzneimittelwechselwirkungen (289), Krankenhausaufenthalten (290) und Mortalität (291). Vor diesem Hintergrund gibt es ein verstärktes Interesse durch Absetzen von Medikamenten die Nutzen-Schaden-Bilanz für die Patient*innen zu verbessern. Angesichts ihrer weiten Verbreitung, möglicher unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen (z.B. Kalziumkanalblocker, Amiodaron, Cyclosporin, Makrolide, Proteasehemmer; siehe) stehen

auch Statine in der Diskussion (292). Über die einzelnen Statinen gibt es allerdings deutliche Unterschiede im Risiko für Wechselwirkungen für ausgewählte Wirkstoffe (siehe Anhang „Statine - Hinweise auf Interaktionen und Kontraindikationen“).

Wie in Empfehlung 9.2-2 dargelegt, besteht nach Auffassung der Leitliniengruppe keine schlüssige Evidenz, um bei Personen ≥ 75 Jahren ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung eine Empfehlung zum *Ansetzen* einer Statintherapie zu geben. Aus dieser Evidenz lässt sich aber nicht schlussfolgern, dass eine bereits länger laufende Statintherapie allein aufgrund des Alters abgesetzt werden sollte. Die Leitliniengruppe sieht hier – bei einer geringen Aussagesicherheit der Evidenz - Hinweise auf einen Schaden, wenn allein aufgrund des fortgeschrittenen Alters die Absetzung einer Statintherapie empfohlen wird (285).

Die S3-Leitlinie Multimedikation (AWMF Registernummer 053-043) empfiehlt für Patient*innen mit Multimedikation und Multimorbidität eine strukturierte Vorgehensweise, die u.a. die regelmäßige Prüfung des Medikamentenplanes und Entscheidungen zum Absetzen u.a. unter Berücksichtigung der persönlichen Therapieziele der Patient*innen, der Prognose, Therapielast und der Adhärenz vorsieht (286). Bei diesen Überlegungen können die genannten Effekte des Absetzens einer Statintherapie auf patient*innen-relevante Endpunkte Berücksichtigung finden.

Für Menschen mit limitierter Lebenserwartung sieht die Leitliniengruppe Hinweise für einen Nutzen (Verbesserung der Lebensqualität; geringe Aussagesicherheit der Evidenz), während es andererseits keinen Beleg auf einen Schaden (Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse; moderate Aussagesicherheit der Evidenz) gibt (285,293).

Zum grundsätzlichen Vorgehen bei Multimedikation bzw. Multimorbidität verweisen wir auf die S3-Leitlinien Multimedikation (AWMF Registernummer 053-043)(286) und Multimorbidität (AWMF Registernummer 053-047) (294).

Hintergrund

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden des Abbruchs einer bereits laufenden Statintherapie wurde eine systematische Übersichtsarbeit berücksichtigt. Peixoto et al. (2024) untersuchten die Auswirkungen des Absetzens einer primär- oder sekundärpräventiven Statintherapie bei Erwachsenen (285). Sie schlossen 1 RCT (381 Studienteilnehmende) und 35 Beobachtungsstudien (1.708.684 Studienteilnehmende) in die Analyse ein. Die RCT untersuchte die Auswirkungen des Absetzens der Statintherapie bei Erwachsenen mit einer

fortgeschrittenen, lebenslimitierenden Erkrankung (381 Studienteilnehmende) (5). Unter den insgesamt 37 Publikation zu den 35 Beobachtungsstudien bezogen sich 4 ausschließlich auf Studienpopulationen der Primärprävention, 12 auf Studienpopulationen der Sekundärprävention und 7 auf gemischte Studienpopulationen (Primär- und Sekundärprävention). In 14 Arbeiten definierte sich die Studienpopulation durch andere Erkrankungen und klinische Zustände (Intrazerebrale/Subarachnoidalblutung (n = 4), Hospitalisierung wegen COVID (n = 3), Nierenerkrankung im Endstadium (n = 2), Herzinsuffizienz (n = 1), Infektiöse Endokarditis (n = 1) und Rheumatoide Arthritis (n = 1). Die primären Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; einzelne Komponenten: MI, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall und Revaskularisation). Zu den sekundären Endpunkten von Interesse gehörten Nebenwirkungen, Lebensqualität und die Anzahl der einzunehmenden Medikamente („pill burden“). Die Ergebnisse wurden nach Studiendesign (RCT und Beobachtungsstudien und nach Studienpopulation (Primärprävention, Sekundärprävention, gemischte Populationen, spezifische Populationen) kategorisiert und für einzelne Endpunkte gepoolt.

Zum Nutzen und Schaden des Absetzens einer primärpräventiven Statintherapie bei Menschen ≥ 75 Jahre identifizierten Peixoto et al. (2024) zwei Beobachtungsstudien:
Giral et al. (2019) untersuchten in einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie in Frankreich die Auswirkung des Absetzens einer Statintherapie auf die Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (259). Hierzu wurden Routinedaten der Krankenversicherung genutzt. Eingeschlossen wurden Personen im Alter von 75 Jahren ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung, bei denen eine regelmäßige Verordnung von Statinen über die vorangegangenen zwei Jahre dokumentiert worden war (Medication Possession Ratio (MPR) = Verhältnis des Tagesvorrats eines Medikaments über einen bestimmten Zeitraum zur Anzahl der Tage in diesem Zeitraum ≥80 %). Die mittlere Nachbeobachtung lag bei 2,4 Jahren (maximal 4 Jahre). In der gesamten Kohorte (120.173 Studienteilnehmende) lag der Anteil der Männer bei 40,8% und 0,5% lebten in einer Pflegeeinrichtung. Häufigste Komorbidität war ein Diabetes mellitus (24,4%), gefolgt von COPD (20,7%), Tumorerkrankung in den vorangegangen 2 Jahren (4,3%), Demenz (1,9%), Lebererkrankungen (1,0%), Depression (4,0%), Psychosen (1,2%) und Morbus Parkinson (0,9%).

Neben Statinen waren die häufigste Medikationen Antihypertensiva (79,0%), gefolgt von Antidiabetika (26,6%), Thrombozytenaggregationshemmern (24%), Antikoagulantien (13,8%), Antiarrhythmika (5,7%), Vasodilatatoren (2,8%) und anderen Lipidsenkern (2,3%). Als Indikatoren für Gebrechlichkeit lagen Daten zu Mangelernährung (1%), erhöhtem Sturzrisiko (0,4%), Verwendung von Pflegebetten und Anti-Dekubitusmaterialien (2,4%) und Rollstühlen (1,8%) vor.

Die gesamte Nachbeobachtungszeit betrug 3.067.730 Patientenmonate, einschließlich 176.373 (5,7 %) Patientenmonaten nach Absetzen der Statintherapie. Im Nachbeobachtungszeitraum wurden 5.396 Patient*innen wegen kardiovaskulärer Ereignisse stationär aufgenommen, was einer rohen Inzidenzrate von 2,1 pro 100 Patientenjahre entspricht.

Thompson et al. (2021) verglichen in einer landesweiten Kohortenstudie in Dänemark die Inzidenz von MACE bei Personen im Alter von 75 Jahren oder älter, die die Statintherapie abgebrochen hatten, mit der bei Personen, die die Behandlung fortsetzten (295). Hierzu wurden Daten aus verschiedenen landesweiten Registern verknüpft. Die mediane Nachbeobachtung lag bei bis 5,5 Jahren. Wesentliches Einschlusskriterium war die regelmäßige Verordnung von Statinen über die vorangegangenen 5 Jahre (MPR ≥ 70 %). Die Ergebnisse wurden getrennt für Personen in der Sekundär- bzw. Primärprävention berichtet. In der primärpräventiven Kohorte (27.462 Studienteilnehmende) lag das mediane Alter bei 79 Jahren (Interquartilsabstand: 77; 83 Jahre) und 47% waren Frauen. Häufigste Komorbidität war ein Diabetes mellitus (34,7%), gefolgt von Hypertonie (34%), Tumorerkrankung (17,1%), COPD (20,7%), Demenz (10,4%), Vorhofflimmern (10,3%) und Depression (2,1%). Neben Statinen waren die häufigste Medikationen ACE-Hemmer bzw. Angiotensin II Rezeptorblocker (59,3%), gefolgt von ASS in niedriger Dosierung (45,4%), Calciumkanalblockern (36,9%), Thiazide (28,4%), β-Blockern (27,1%), Antidepressiva (15,9%), NSAR (13,8%), Antikoagulanzien (8,4%), Spironolacton (3,3%) und Antipsychotika (2,5%). Die Anzahl der eingenommenen Medikamente betrug im Median 6 (Interquartilsabstand: 4; 9), 67,6% der Teilnehmenden nahmen ≥ 5 Medikamente ein und 19% ≥ 10 Medikamente. Insgesamt 45,7% der Teilnehmenden lebten allein. Im Nachbeobachtungszeitraum kam es bei 30% zu einem Abbruch der Statintherapie. Diese war definiert als eine fehlende Verschreibung über 180 Tage. Die rohe Inzidenzrate für MACE betrug 33 pro 1.000 Personenjahre (95 %KI: 30; 36) in

der Gruppe, in der die Statintherapie abgebrochen wurde und 24 pro 1.000 Personenjahre (95 %-KI: 23; 25). Jahre) in der Gruppe, in der Statine fortgesetzt verordnet wurden.

Peixoto et al. (2024) (285) poolten die Ergebnisse dieser beiden Studien zu den folgenden Endpunkten: Kardiovaskuläre Mortalität (1 Beobachtungsstudie; 24462 Teilnehmende; HR 1,43 [95%-KI 1,11; 1,85]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]); MACE (2 Beobachtungsstudien; 134636 Teilnehmende; HR 1,32 [95%-KI 1,22; 1,44] ; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]), letaler und nicht-letaler Myokardinfarkt (2 Beobachtungsstudien; 134636 Teilnehmende; HR 1,42 [95%-KI 1,24; 1,63]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]); Letaler und nicht-letaler Schlaganfall (2 Beobachtungsstudien; 134636 Teilnehmende; RR: 1,30 [95% KI: 1,16; 1,46]: geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias])).

Peixoto et al. (2024) wiesen auf die wesentlichen Gründe für die Einschränkung der Aussagesicherheit der Evidenz hin: Bei Personen mit schlechter Prognose ist das Absetzen einer Statintherapie wahrscheinlicher. Zwar wurde in den Studien für eine Reihe von Confoundern adjustiert, dies war aber nur möglich für Variablen, die in den jeweiligen Routinedatenbanken verfügbar waren. Hinzu tritt das Risiko für Fehlklassifikationen hinsichtlich der Exposition und Kontrolle. Zudem wurden in beiden Studien Personen eingeschlossen, die eine vergleichsweise hohe Adhärenz (MPR ≥ 70%) zu haben schienen.

Für die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich in anderen Studienpopulation (Sekundärprävention, keine Altersbeschränkung) vergleichbare Effekte.

Beide Studien berichteten keine Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtsterblichkeit, Lebensqualität, Anzahl Medikamente und Nebenwirkungen.

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden des Absetzens einer Statintherapie bei Erwachsenen mit einer lebenslimitierenden Erkrankung und einer limitierten Lebenserwartung identifizierten Peixoto et al. (2024) eine RCT (285).

Kutner et al. (2015) untersuchten die Auswirkungen des Absetzens der Statintherapie bei 381 Erwachsenen mit einer lebenslimitierenden Erkrankung (293). Weitere Einschusskriterien waren eine Lebenserwartung zwischen 1 und 12 Monaten laut ärztlicher Einschätzung und eine primär- oder sekundärpräventiven Statintherapie von zumindest 3 Monaten. Das mittlere Alter betrug 74,1 Jahre (SD 11,6 Jahre) und 44,9% waren Frauen. Der

Anteil der Teilnehmenden mit kardiovaskulärer Erkrankung lag bei 58% und die primäre lebenslimitierende Diagnose war in 48,8% ein Malignom und in den übrigen Fällen eine „andere“ Erkrankung. Insgesamt nahmen 69% das Statin seit mehr als 5 Jahren. Im Durchschnitt nahmen die teilnehmenden 11,6 weitere Medikamente und 36% wurden über einen Hospizdienst versorgt. Der Mittelwert des Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) lag bei 53,5 (SD: 13,0) und der Mittelwert des Charlson Comorbidity Index bei 4,9 (SD: 2,8).

Die Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie angelegt. Für den primären Endpunkt Gesamtmortalität nach 60 Tagen galt das Absetzen der Statintherapie als nicht unterlegen gegenüber der Fortführung der Therapie, wenn das 90 %-KI für die Gruppendifferenz im Irrelevanzbereich von +5 Prozentpunkten nicht überschritten wurde (d. h. die Obergrenze des 90 %-KI für den Unterschied in den Anteilen liegt bei <0,05). Kutner et al. berichteten für die Gesamtmortalität nach 60 Tagen eine absolute Risikodifferenz von 3,5% (90%-KI: -3,3%; 10,5%) (moderate Aussagekraft der Evidenz, Herabstufung wegen fehlender Präzision). D.h., es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit konnte für den Endpunkt Mortalität jedoch nicht erbracht werden. Es zeigten sich keine Unterschiede für kardiovaskuläre Ereignisse (Gruppe mit Abbrechen der Statintherapie: 13/182 Ereignisse vs. Gruppe mit Fortführen der Statintherapie: 11/189 Ereignisse). Über eine Nachbeobachtung von einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (p = 0,64). Für die Lebensqualität zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Gruppe, die die Statintherapie abbrach (McGill-Lebensqualitätsskala, Gesamtscore: 7,11 versus 6,85 (Differenz 0,26 (95% KI: 0,02; 0,50)).

Die Einschränkung der Aussagesicherheit der Evidenz ergibt sich vor allem durch die geringe Fallzahl der Studie und der damit einhergehenden fehlenden Präzision der Effektschätzer.

9.2 Thrombozytenaggregationshemmung

9.2-1 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024	
a) Bei einem absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ≥ 20 % in 10 Jahren kann ASS 75-100 mg empfohlen werden. b) Bei einem absoluten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse < 10 % in 10 Jahren soll ASS nicht eingesetzt werden. ASS: Acetylsalicylsäure	Empfehlungsgrad 0 A
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (296,297)	
Gesamtmortalität (OR 0.98 [95% KI: 0.93; 1.03])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Kardiovaskuläre Mortalität (OR 0.95 [95% KI: 0.86; 1.05])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (OR 0.90 [95% KI: 0.85; 0.95])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Tödliche und nicht tödliche Herzinfarkte (OR 0.89 [95% KI: 0.82; 0.96])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Tödliche und nicht tödliche Ischämische Schlaganfälle (OR 0.82 [95% KI: 0.72; 0.92])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Hämorrhagischer Schlaganfälle (OR 1.18 [95% KI: 0.97; 1.45])	Gering (⊕⊕⊖⊖)
Schwerwiegende Blutungen gesamt (OR 1.44 [95% KI: 1.32; 1.57])	hoch (⊕⊕⊕⊕)
Intrakranielle Blutungen (OR 1.31 [95% KI: 1.11; 1.54])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Schwerwiegende gastrointestinale Blutungen (OR 1.58 [95% KI: 1.38; 1.80])	moderat (⊕⊕⊕⊖)
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens	

Rationale

Seit der letzten Leitlinienversion sind weitere Studien veröffentlicht worden, die einen generellen Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse in Frage stellen. Nach Auffassung der Leitliniengruppe steht ihrem eher geringen relativen Nutzen ein nicht unerheblicher Schaden gegenüber.

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz (296,297) als moderat ein, dass die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität durch die Gabe von ASS in geringer Dosierung nicht beeinflusst wird.

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz (296,297) als hoch ein, dass das Risiko für Schlaganfälle und Herzinfarkte durch ASS-Gabe reduziert wird. Die relative Risikoreduktion fällt vor allem für koronare Ereignisse gering aus (ca 10%), für ischämische Schlaganfälle liegt sie möglicherweise höher.

Die Leitliniengruppe sieht keine überzeugenden Hinweise, dass die relativen Effekte einer Behandlung mit ASS in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, kardiovaskulären Ausgangsrisiko und ethnischer Zugehörigkeit variieren.

Dem Nutzen steht ein relevanter Schaden, in erster Linie durch Blutungen, gegenüber. Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz (296,297) als moderat bis hoch ein, dass das Risiko für schwerwiegender Blutung, vor allem für gastrointestinale und intrakranielle Blutungen erhöht wird. So können unter einer Therapie mit ASS auf 1000 Personen 5 zusätzliche Fälle mit einer schwerwiegenden Blutungskomplikation erwartet werden.

Vor diesem Hintergrund sieht die Leitliniengruppe einen relevanten absoluten Nutzen vor allem bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Ausgangsrisiko, die ein geringes Blutungsrisiko haben. Bei Personen mit einem geringeren kardiovaskulären Ausgangsrisiko (<10%/10 Jahre) überwiegt nach Auffassung der leitliniengruppe der Schaden den Nutzen.

Basierend auf den vorliegenden Daten können einzelne Faktoren benannt werden, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. Hierzu zählen männliches Geschlecht, höheres Alter, Diabetes mellitus und erhöhter Blutdruck, die auch mit einem erhöhten kardiovaskulären einhergehen (296,297). Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind, sind gastrointestinale Komorbiditäten (Lebererkrankungen, Ulcera, Z.n. gastrointestinalen Blutungen), Koagulopathien und Begleitmedikationen mit Antikoagulantien, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAR), systemischen Steroiden und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI). Etablierte Vorhersagemodelle für Blutungskomplikationen wie der HAS-BLED-Score wurden für diese Anwendungssituation/Population nicht entwickelt bzw. validiert (296,297).

Hintergrund

Zur Beantwortung der Fragestellung, wie sich eine Behandlung mit ASS in niedriger Dosierung (≤ 100mg/d) gegenüber Placebo bei Personen ohne klinisch manifeste Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Hinblick auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkte, Schlaganfälle und Blutungsereignisse auswirkt, wurde eine systematische Übersichtsarbeit berücksichtigt, die die Daten von 13 RCTs und 6 Beobachtungsstudien berichtete (296,297). In Deutschland ist eine Dosierung von 100mg/d üblich. Daher werden hier zur Darstellung von Nutzen und Schaden gepoolte relative Effektschätzer berichtet, die auf den Daten der 11 RCTs (134.470 Studienteilnehmende) beruhen, in denen die Dosierung bei ≤ 100mg/d lag. Sensitivitätsanalysen der Autoren weisen darauf hin, dass sich daraus keine relevanten Änderungen der Schlussfolgerungen ergeben. In diesen Studien lag das

Durchschnittsalter zwischen 55 und 74 Jahren. Eine Studie schloss nur Männer, eine andere nur Frauen ein. In den übrigen Studien lag der Frauenanteil zwischen 30 und 72%. In 10 Studien wurden die Studienteilnehmenden aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bzw. bei Vorliegen einzelner oder mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren eingeschlossen. In einer Studie lag der Anteil der Personen mit einer kardiovaskulären Erkrankung zu Studieneinschluss bei 9%, in einer weiteren Studie wurde dieser Anteil nicht berichtet. In allen anderen Studien lag der Anteil von Personen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung zu Studienbeginn bei 0%. Die Autoren der Übersichtsarbeit beurteilten das Risiko für Bias für 2 Studien als gering und für 9 Studien als zufriedenstellend. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Behandlung mit niedrig dosiertem ASS zu einer Reduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen führte (OR 0,90 [95% KI:, 0,85; 0,95]; 11 RCT; 134.470 Teilnehmende, hohe Qualität der Evidenz). Zudem verringerte sich die Wahrscheinlichkeit von Myokardinfarkten (OR 0,89 [95% KI: 0,88; 0,91]; 11 RCT; 134.470 Teilnehmende, hohe Qualität der Evidenz) und ischämischen Schlaganfällen (OR 0,82 [95% KI: 0,72; 0,92]; 5 RCTs; 79.334 Teilnehmende, hohe Qualität der Evidenz). Es zeigte sich keine signifikante Verringerung der kardiovaskulären Sterblichkeit (OR 0,95 [95% KI: 0,86; 1,05]; 11 RCTs; 134.470 Studienteilnehmende, moderate Qualität der Evidenz) oder der Gesamtmortalität (OR 0,98 [95% KI: 0,93; 1,03]; 11 RCTs; 134.470 Teilnehmende, moderate Qualität der Evidenz).

Mit der Behandlung sind verschiedene Risiken verbunden sind, einschließlich einer Zunahme intrakranieller (OR 1,31 [95% KI: 1,11; 1,54]; 11 RCTs; 134.470 Teilnehmende, moderate Qualität der Evidenz) und schwerwiegender Magen-Darm-Blutungen (OR 1,58 [95% KI: 1,38; 1,80]; 10 RCTs; 119.130 Studienteilnehmende, moderate Qualität der Evidenz).

Zu der Frage, ob die relativen Effekte einer Behandlung mit ASS in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Diabetesstatus, kardiovaskulären Ausgangsrisiko und ethnischer Zugehörigkeit variieren, berücksichtigten die Autoren der Übersichtsarbeit zusätzlich auch die 2 RCTs, in denen die ASS-Dosierung > 100mg/d war. In einer narrativen Synthese werden die Ergebnisse von Subgruppenanalysen, sofern diese in den Primärstudien durchgeführt worden waren, dargestellt. In einzelnen Studien fanden sich Hinweise, dass die relativen Effekte für kardiovaskuläre Endpunkte unter Personen höheren Alters größer sind, während die relativen Effekte für Schaden/Blutung unter eher jüngeren Personen größer sind. Diese Hinweise sind nicht konsistent über alle Studien. Dagegen fanden sich konsistente Hinweise,

dass die relativen Effekte für kardiovaskuläre Endpunkte und Schaden/Blutung nicht in Abhängigkeit vom Geschlecht, Diabetesstatus und Höhe des kardiovaskulären Risikos zu Studieneinschluss variieren. Die Datenlage für Schaden/Blutungen ist aber jeweils sehr spärlich. Es fanden sich kaum Daten zu der Frage, ob die relativen Effekte des ASS in Abhängigkeit der ethnischen Zugehörigkeit variieren.

Zur Frage, welche Faktoren das Blutungsrisiko beeinflussen, berücksichtigten die Autoren der Übersichtsarbeit 4 Studien (eine IPD-Metaanalyse von 6 RCTs zur Wirksamkeit von ASS in der Primärprävention, 3 Beobachtungsstudien) (296,297). Die Daten wurden narrativ zusammengefasst. Ein direkter Vergleich ist schwierig, weil sich die Studien nicht nur hinsichtlich der Populationen, sondern auch hinsichtlich der gewählten Studiendesigns stark unterscheiden. Über die 4 Studien zeigten sich relativ konsistent ein höheres Alter, männliches Geschlecht, ein erhöhter Blutdruck, ein bekannter Diabetes mellitus, gastrointestinale Komorbiditäten (Lebererkrankungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Z.n. gastrointestinalen Blutungen), alkoholassoziierte Erkrankungen und bestimmte Begleitmedikationen (Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Steroide, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAR), systemische Steroide und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)) als unabhängige Risikofaktoren für schwerwiegende Blutungen.

Literatur

1. Schünemann HJ, Langer G, Meerpohl JJ, Ollenschläger G, Perleth M. Das GRADE-System: Ein Prolog zur Artikelserie in der ZEFQ. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2012;106(5):354–6.

2. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2012;106(6):449–56.

3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [Internet]. 2023 [zitiert 10. August 2023]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=89699671&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=6&p_ansnr=66702770&p_version=19&D.000=2&D.001=3&D.002=3&D.003=1&D.004=3&D.946=3&D.011=3&D.100=1

4. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases - Fact sheet. [zitiert 16. Oktober 2024]. Non communicable diseases. Verfügbar unter: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases

5. Adams J, Mytton O, White M, Monsivais P. Why Are Some Population Interventions for Diet and Obesity More Equitable and Effective Than Others? The Role of Individual Agency. PLoS Med. 5. April 2016;13(4):e1001990.

6. Chokshi DA, Farley TA. The Cost-Effectiveness of Environmental Approaches to Disease Prevention. N Engl J Med. 26. Juli 2012;367(4):295–7.

7. World Health Organization, Herausgeber. Tackling NCDs: best buys and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases. 2nd Edition. Geneva; 2024.

8. Capewell S, Graham H. Will Cardiovascular Disease Prevention Widen Health Inequalities? PLoS Med. 24. August 2010;7(8):e1000320.

9. Hoebel J, Nowossadeck E, Michalski N, Baumert J, Wachtler B, Tetzlaff F. Sozioökonomische Deprivation und vorzeitige Sterblichkeit in Deutschland 1998–2021: Eine ökologische Studie mit What-if-Szenarien der Ungleichheitsreduktion. Bundesgesundheitsbl. Mai 2024;67(5):528–37.

10. Lampert T, Hoebel J, Kroll LE. Soziale Unterschiede in der Mortalität und Lebenserwartung in Deutschland. Aktuelle Situation und Trends. 14. März 2019 [zitiert 15. August 2023]; Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/handle/176904/5909

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zielgruppenspezifische Ansprache von Versicherten bei der allgemeinen Gesundheitsuntersuchung [Internet]. IQWiG; 2024 [zitiert 14. Oktober 2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/projekte/p23-01.html

12. Jordan S, Von Der Lippe E. Teilnahme an verhaltenspräventiven Maßnahmen: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl. Mai 2013;56(5–6):878–84.

13. Altgeld T, Bittlingmayer U, Islertas Z. Verwirklichungschancen/ Capabilities. In: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Herausgeber. Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden [Internet]. Verfügbar unter: https://doi.org/10.17623/BZGA:Q4-i126-2.0

14. Privett N, Guerrier S. Estimation of the Time Needed to Deliver the 2020 USPSTF Preventive Care Recommendations in Primary Care. Am J Public Health. Januar 2021;111(1):145–9.

15. Köckler H, Geene R. Gesundheit in allen Politikfeldern / Health in All Policies (HiAP). Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention Glossar zu Konzepten. 2022;Strategien und Methoden.

16. Kooperationsverbund Gesundheitliche Chancengleichheit, Herausgeber. Kriterien für gute Praxis der soziallagenbezogenen Gesundheitsförderung [Internet]. [zitiert 12. Oktober 2024]. Verfügbar unter: https://www.gesundheitliche-chancengleichheit.de/fileadmin/user_upload/pdf/Good_Practice/21-08-30_Broschuere_Good_Practice-Kriterien_neu_barrierefrei_01.pdf

17. Stolpe S, Kowall B, Stang A. Decline of coronary heart disease mortality is strongly effected by changing patterns of underlying causes of death: an analysis of mortality data from 27 countries of the WHO European region 2000 and 2013. Eur J Epidemiol. Januar 2021;36(1):57–68.

18. Stolpe S, Kowall B, Stang A. The pitfalls of focusing on cardiovascular disease mortality to explain differences in life expectancy. Eur J Epidemiol. März 2024;39(3):335–7.

19. Starker A, Kuhnert R, Hoebel J, Richter A. Rauchverhalten und Passivrauchbelastung Erwachsener – Ergebnisse aus GEDA 2019/2020-EHIS. 2022 [zitiert 3. Februar 2023]; Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/handle/176904/10230

20. Schienkiewitz A, Kuhnert R, Blume M, Mensink GBM. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland - Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. 2022 [zitiert 10. August 2023]; Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/handle/176904/10231

21. Manz K, Domanska OM, Kuhnert R, Krug S. Wie viel sitzen Erwachsene? Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA 2019/2020-EHIS). 2022 [zitiert 10. August 2023]; Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/handle/176904/10233

22. Richter A, Schienkiwitz A, Starker A, Krug S, Domanska O, Kuhnert R, u. a. Gesundheitsfördernde Verhaltensweisen bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. 15. September 2021 [zitiert 10. August 2023]; Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/handle/176904/8750.2

23. Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. 2017 [zitiert 3. Februar 2023]; Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=5018

24. Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. 2017 [zitiert 3. Februar 2023]; Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=5017

25. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, u. a. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. 27. Mai 2013 [zitiert 3. Februar 2023]; Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/handle/176904/1494

26. Jackson R, Lawes C, Bennett D, Milne R, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. The Lancet. 29. Januar 2005;365(9457):434–41.

27. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, u. a. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. European Neuropsychopharmacology. September 2011;21(9):655–79.

28. Ali E, Shaikh A, Yasmin F, Sughra F, Sheikh A, Owais R, u. a. Incidence of adverse cardiovascular events in patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis of real-world data. PLoS One. 2023;18(9):e0291859.

29. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BHM. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Am J Cardiol. 15. August 2016;118(4):511–9.

30. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J. Dezember 2006;27(23):2763–74.

31. Park CS, Choi EK, Han KD, Ahn HJ, Kwon S, Lee SR, u. a. Increased cardiovascular events in young patients with mental disorders: a nationwide cohort study. Eur J Prev Cardiol. 26. Oktober 2023;30(15):1582–92.

32. Scott KM, De Jonge P, Alonso J, Viana MC, Liu Z, O'Neill S, u. a. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: Beyond depression. International Journal of Cardiology. Oktober 2013;168(6):5293–9.

33. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. Januar 2014;21(1):57–64.

34. Krupchanka D, Mladá K, Winkler P, Khazaal Y, Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. Lancet Public Health. Juni 2018;3(6):e289–95.

35. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, Christensen MK, Iburg KM, Laursen TM, u. a. Mortality Associated With Mental Disorders and Comorbid General Medical Conditions. JAMA Psychiatry. 1. Mai 2022;79(5):444–53.

36. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. BMJ. 21. Mai 2013;346(may21 1):f2539–f2539.

37. Starace F, Mungai F, Baccari F, Galeazzi GM. Excess mortality in people with mental illness: findings from a Northern Italy psychiatric case register. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. März 2018;53(3):249–57.

38. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, u. a. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol. November 2019;108(11):1175–96.

39. Chida Y, Steptoe A. The Association of Anger and Hostility With Future Coronary Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology. März 2009;53(11):936–46.

40. Michal M, Beutel M. Mental disorders and cardiovascular disease: what should we be looking out for? Heart. November 2021;107(21):1756–61.

41. Russ TC, Stamatakis E, Hamer M, Starr JM, Kivimaki M, Batty GD. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. BMJ. 31. Juli 2012;345(jul31 4):e4933–e4933.

42. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, u. a. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 7. September 2021;42(34):3227–337.

43. El Baou C, Desai R, Cooper C, Marchant NL, Pilling S, Richards M, u. a. Psychological therapies for depression and cardiovascular risk: evidence from national healthcare records in England. European Heart Journal. 7. Mai 2023;44(18):1650–62.

44. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, Wang Q, Kawachi I, Patton KK, u. a. Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. Stroke. Januar 2017;48(1):43–8.

45. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, Van Schaik DJF, Penninx BJWH. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. Journal of Psychosomatic Research. Februar 2015;78(2):123–9.

46. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V, u. a. Depression Treatment and 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). Circulation. 2. Mai 2017;135(18):1681–9.

47. Robert Koch-Institut, Herausgeber. Gesundheitliche Ungleichheit in verschiedenen Lebensphasen - Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. 2017 [zitiert 15. August 2023]; Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=5091

48. Statistisches Bundesamt [Internet]. 2023 [zitiert 16. August 2023]. Pressemitteilung Nr. 158 vom 20. April 2023. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/04/PD23_158_125.html

49. Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2015 [zitiert 16. August 2023]; Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=4091

50. Haas GM, Parhofer KG, Schwandt P. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in Migrants Participating in the PEP Family Heart Study, Nuremberg. Int J Prev Med. 2010;1(1):19–28.

51. Umwelt Bundesamt, Herausgeber. Bedeutung der Feinstaubbelastung für die Gesundheit [Internet]. 2024 [zitiert 1. Juni 2024]. Verfügbar unter: https://www.umweltbundesamt.de/daten/umwelt-gesundheit/gesundheitsrisiken-durch-feinstaub#undefined

52. Donner-Banzhoff N, Keller H, Sadowski EM, Krones T, Baum E, Sönnichsen AC, u. a. Individualisierte Risikoprognose für die Herz-Kreislauf Prävention: Ein Werkstattbericht. In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N, Herausgeber. Lehrbuch evidenzbasierte medizin in klinik und praxis. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007. S. 295–304.

53. Hoffmann TC, Légaré F, Simmons MB, McNamara K, McCaffery K, Trevena LJ, u. a. Shared decision making: what do clinicians need to know and why should they bother? Medical Journal of Australia. Juli 2014;201(1):35–9.

54. Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, Eich W. Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) – Patient und Arzt als Team. Psychother Psychosom Med Psychol. Mai 2016;66(5):195–207.

55. Coulter A. National Strategies for Implementing Shared Decision Making [Internet]. Bertelsmann Stiftung, Herausgeber. 2018. Verfügbar unter: https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/Projekte/Patient_mit_Wirkung/VV_Studie_National_Strategies_SDM_en_final.pdf

56. Kunneman M, Branda ME, Hargraves I, Pieterse AH, Montori VM. Fostering Choice Awareness for Shared Decision Making: A Secondary Analysis of Video-Recorded Clinical Encounters. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. März 2018;2(1):60–8.

57. Elwyn G, Price A, Franco JVA, Gulbrandsen P. The limits of shared decision making. BMJ Evid Based Med. August 2023;28(4):218–21.

58. Whitney SN, McGuire AL, McCullough LB. A typology of shared decision making, informed consent, and simple consent. Ann Intern Med. 6. Januar 2004;140(1):54–9.

59. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. §630c Bürgerliches Gesetzbuch Feb 26, 2013.

60. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen und in fer Pflege. Nachhaltiger Einsatz einer knappen Ressource - Gutachten 2024Fachkräfte im Gesundheitswesen. 2024 [zitiert 6. November 2024]; Verfügbar unter: https://repository.publisso.de/resource/frl:6473488

61. Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, u. a. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev. 12. April 2017;4(4):CD001431.

62. Scalia P, Durand MA, Berkowitz JL, Ramesh NP, Faber MJ, Kremer JAM, u. a. The impact and utility of encounter patient decision aids: Systematic review, meta-analysis and narrative synthesis. Patient Education and Counseling. Mai 2019;102(5):817–41.

63. Yen RW, Smith J, Engel J, Muscat DM, Smith SK, Mancini J, u. a. A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient Decision Aids for Socially Disadvantaged Populations: Update from the International Patient Decision Aid Standards (IDPAS). Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2021;

64. Nathan AG, Marshall IM, Cooper JM, Huang ES. Use of Decision Aids with Minority Patients: a Systematic Review. J Gen Intern Med. Juni 2016;31(6):663–76.

65. Coronado-Vázquez V, Canet-Fajas C, Delgado-Marroquín MT, Magallón-Botaya R, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J. Interventions to facilitate shared decision-making using decision aids with patients in Primary Health Care: A systematic review. Medicine. 2020;

66. Mitropoulou P, Grüner-Hegge N, Reinhold J, Papadopoulou C. Shared decision making in cardiology: a systematic review and meta-analysis. Heart (British Cardiac Society). 2023;

67. Sheehan J, Sherman KA. Computerised decision aids: a systematic review of their effectiveness in facilitating high-quality decision-making in various health-related contexts. Patient education and counseling. 2012;

68. Krones T, Keller H, Sonnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, u. a. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. Ann Fam Med. Mai 2008;6(3):218–27.

69. Lenz M, Buhse S, Kasper J, Kupfer R, Richter T, Mühlhauser I. Decision Aids for Patients. Deutsches Ärzteblatt international [Internet]. 4. Juni 2012 [zitiert 9. Dezember 2023]; Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2012.0401

70. Bunge M, Mühlhauser I, Steckelberg A. What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. Patient Educ Couns. März 2010;78(3):316–28.

71. Angelow A, Klötzer C, Donner-Banzhoff N, Haasenritter J, Schmidt CO, Dörr M, u. a. Validierung der kardiovaskulären Risikoprädiktion des arriba-Instruments. Dtsch Arztebl International. 2022;119(27–28):476–82.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten [Internet]. Feb 12, 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2383/GU-RL_2020-11-20_iK-2021-02-12.pdf

73. Franzkowiak P. Präventionsparadox. Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention [Internet]. 2022 [zitiert 5. Dezember 2024]; Verfügbar unter: https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/praeventionsparadox/

74. US Preventive Services Task Force, Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, Chelmow D, Coker TR, u. a. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 18. Juli 2023;330(3):253.

75. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, u. a. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 [zitiert 26. Februar 2024]. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379718/

76. Bredehorst M, Schürmann L, Haasenritter J, Puzhko S, Van der Wardt V, Gonzalez Gonzalez AI. Recommendations for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in primary care: A systematic guideline review. 2023.

77. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline. SIGN publication no. 149 [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2017. Verfügbar unter: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease/

78. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, u. a. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 10. September 2019 [zitiert 27. März 2023];140(11). Verfügbar unter: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678

79. Jain R, Stone JA, Agarwal G, Andrade JG, Bacon SL, Bajaj HS, u. a. Canadian Cardiovascular Harmonized National Guideline Endeavour (C-CHANGE) guideline for the prevention and management of cardiovascular disease in primary care: 2022 update. CMAJ. 7. November 2022;194(43):E1460–80.

80. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification - Clinical guideline [CG181] [Internet]. 2023. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181

81. Ministry of Health Malaysia. Clinical Practice Guidelines on Primary & Secondary Prevention of Cardiovascular Disease 2017 [Internet]. 2017. Verfügbar unter: https://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/CPG/CARDIOVASCULAR/3.pdf

82. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Database Syst Rev. 31. Januar 2019;1(1):CD009009.

83. Dyakova M, Shantikumar S, Colquitt JL, Drew CM, Sime M, MacIver J, u. a. Systematic versus opportunistic risk assessment for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Heart Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 29. Januar 2016 [zitiert 7. September 2023];2018(3). Verfügbar unter: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010411.pub2

84. Glasziou P, Scott A, Greenwood H, Clark J, Albarqouni L, Cardona M, u. a. Evidence Synthesis To Support The Development Of Guidelines For Absolute Cardiovascular Disease Risk [Internet]. Institute for Evidence-Based Healthcare, Bond University, Australia, Herausgeber. 2021 [zitiert 30. Juli 2023]. Verfügbar unter: https://d35rj4ptypp2hd.cloudfront.net/pdf/7.-Report-1-Evidence-Synthesis-Report-Bond-University.pdf

85. Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, Debray TPA, Collins GS, Tzoulaki I, u. a. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. BMJ (Clinical research ed). 2016;353:i2416.

86. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An International Study of the Relation between Somatic Symptoms and Depression. N Engl J Med. 28. Oktober 1999;341(18):1329–35.

87. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, Pittaras A, Doumas M, Murphy R, u. a. Cardiorespiratory Fitness and Mortality Risk Across the Spectra of Age, Race, and Sex. Journal of the American College of Cardiology. August 2022;80(6):598–609.

88. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, u. a. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. BMJ. 21. August 2019;366:l4570.

89. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, Lavie CJ, Zhang J, Vargas JD, u. a. Changes in Cardiorespiratory Fitness and Survival in Patients With or Without Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. März 2023;81(12):1137–47.

90. Garcia L, Pearce M, Abbas A, Mok A, Strain T, Ali S, u. a. Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose–response meta-analysis of large prospective studies. Br J Sports Med. August 2023;57(15):979–89.

91. Purcarea A, Sovaila S, Gheorghe A, Udrea G, Stoica V. Cardiovascular disease risk scores in the current practice: which to use in rheumatoid arthritis? J Med Life. 2014;7(4):461–7.

92. Sehtman-Shachar DR, Yanuv I, Schechter M, Fishkin A, Aharon-Hananel G, Leibowitz G, u. a. Normoalbuminuria—is it normal? The association of urinary albumin within the 'normoalbuminuric' range with adverse cardiovascular and mortality outcomes: A

systematic review and meta-analysis. Diabetes Obesity Metabolism. Oktober 2024;26(10):4225–40.

93. Angelow A, Schmidt CO, Dörr M, Chenot JF. Utility of repeat serum cholesterol measurements for assessment of cardiovascular risk in primary prevention. Eur J Prev Cardiolog. April 2016;23(6):628–35.

94. Todd A, Husband A, Andrew I, Pearson SA, Lindsey L, Holmes H. Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life-limiting illness: a systematic review. BMJ Support Palliat Care. Juni 2017;7(2):113–21.

95. Hu K, Zhou G, Jiang M, Wei X, Yu J, Liu L, u. a. Hypertension Treatment in Frail Older Adults: A Systematic Review and Appraisal of Guidelines. Drugs Aging [Internet]. 18. August 2023 [zitiert 16. September 2023]; Verfügbar unter: https://link.springer.com/10.1007/s40266-023-01053-1

96. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed A, Fu R, u. a. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2022 [zitiert 1. Mai 2023]. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583661/

97. Marcellaud E, Jost J, Tchalla A, Magne J, Aboyans V. Statins in Primary Prevention in People Over 80 Years. Am J Cardiol. 15. Januar 2023;187:62–73.

98. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane database of systematic reviews. März 2017;3(3):CD006887.

99. Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen [Internet]. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; 90; ISSN 1864-9645. DIMDI; 2009 [zitiert 28. September 2023]. Verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta251_bericht_de.pdf

100. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, u. a. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. European Heart Journal. 1. Juli 2021;42(25):2439–54.

101. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. Eur J Clin Invest. Dezember 2007;37(12):925–32.

102. An J, Zhang Y, Zhou H, Zhou M, Safford MM, Muntner P, u. a. Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Young Adults at Low Short-Term But High Long-Term Risk. J Am Coll Cardiol. 21. Februar 2023;81(7):623–32.

103. Kist JM, Vos RC, Mairuhu ATA, Struijs JN, van Peet PG, Vos HMM, u. a. SCORE2 cardiovascular risk prediction models in an ethnic and socioeconomic diverse population in the Netherlands: an external validation study. EClinicalMedicine. März 2023;57:101862.

104. Perini W, Snijder MB, Peters RJG, Stronks K, Kunst AE. Increased cardiovascular disease risk in international migrants is independent of residence duration or cultural orientation: the HELIUS study. J Epidemiol Community Health. September 2018;72(9):825–31.

105. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: A cohort study. Hashimoto K, Herausgeber. PLoS ONE. 18. September 2019;14(9):e0221521.

106. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. BMJ. 23. Mai 2017;j2099.

107. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. Circulation. 16. März 2021;143(11):1157–72.

108. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, u. a. 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. 11. August 2012;380(9841):581–90.

109. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, Goff DC, Yusuf S, Zanchetti A, u. a. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: A meta-analysis of individual participant data. PLoS Med. März 2018;15(3):e1002538.

110. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, u. a. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. European Heart Journal. 14. Februar 2019;40(7):621–31.

111. Van Calster B, Steyerberg EW, Wynants L, Van Smeden M. There is no such thing as a validated prediction model. BMC Med. 24. Februar 2023;21(1):70.

112. van Geloven N, Swanson SA, Ramspek CL, Luijken K, van Diepen M, Morris TP, u. a. Prediction meets causal inference: the role of treatment in clinical prediction models. Eur J Epidemiol. Juli 2020;35(7):619–30.

113. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA. 2018;320(3):281–97.

114. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Burda BU, Coppola EL, u. a. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: A Systematic Evidence Report for

the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis Number 166. AHRQ Publication No. 17-05225-EF-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018.

115. Bell KJL, White S, Hassan O, Zhu L, Scott AM, Clark J, u. a. Evaluation of the Incremental Value of a Coronary Artery Calcium Score Beyond Traditional Cardiovascular Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 1. Juni 2022;182(6):634.

116. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, u. a. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction: A Meta-analysis. JAMA. 22. August 2012;308(8):796.

117. Den Ruijter HM, Peters SAE, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, u. a. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USE-IMT initiative. Diabetologia. Juli 2013;56(7):1494–502.

118. Peters SAE, Den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart. 1. Februar 2012;98(3):177–84.

119. Azcui Aparicio RE, Ball J, Yiallourou S, Venkataraman P, Marwick T, Carrington MJ. Imaging-guided evaluation of subclinical atherosclerosis to enhance cardiovascular risk prediction in asymptomatic low-to-intermediate risk individuals: A systematic review. Prev Med. Dezember 2021;153:106819.

120. Fowkes F, Murray G, Butcher I, Folsom A, Hirsch A, Couper D, u. a. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. Eur J Prev Cardiolog. März 2014;21(3):310–20.

121. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Papanikolaou P, Simantiris S, Oikonomou EK, Vamvakaris K, u. a. Biomarkers of Vascular Inflammation for Cardiovascular Risk Prognostication. JACC: Cardiovascular Imaging. März 2022;15(3):460–71.

122. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, u. a. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Juli 2015;3(7):514–25.

123. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. JAMA [Internet]. 20. Juni 2012 [zitiert 25. September 2023];307(23). Verfügbar unter: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.6571

124. Yun H, Noh NI, Lee EY. Genetic risk scores used in cardiovascular disease prediction models: a systematic review. Rev Cardiovasc Med. 11. Januar 2022;23(1):8.

125. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, u. a. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European

Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 14. Oktober 2022;43(39):3925–46.

126. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium, Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, u. a. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. JAMA. 3. Oktober 2023;330(13):1266–77.

127. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnott C, u. a. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. Circulation. 6. Februar 2024;149(6):450–62.

128. Baigent C, Emberson JonathanR, Haynes R, Herrington WG, Judge P, Landray MJ, u. a. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. The Lancet. November 2022;400(10365):1788–801.

129. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, u. a. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol. 13. April 2010;55(15):1600–7.

130. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, u. a. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Circulation. 12. Mai 2020;141(19):1541–53.

131. Budoff MJ, Möhlenkamp S, McClelland R, Delaney JA, Bauer M, Jöckel HK, u. a. A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR). J Cardiovasc Comput Tomogr. 2013;7(3):182–91.

132. „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ DEGAM S3-Leitlinie Version 2 - Evidenzbericht 1: Recommendations for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in primary care: A systematic guideline review [Internet]. 2024 Nov. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-024

133. 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. Arch Intern Med. 2011;171(19):1712–8.

134. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 23. Juli 1998;339(4):229–34.

135. Pylypchuk R, Wells S, Kerr A, Poppe K, Harwood M, Mehta S, u. a. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes before and after widespread screening: a derivation and validation study. Lancet. 12. Juni 2021;397(10291):2264–74.

136. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, u. a. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 29. Oktober 2015;373(18):1720–32.

137. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, u. a. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. European Heart Journal. 21. Juli 2023;44(28):2544–56.

138. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabet Med. Februar 2009;26(2):142–8.

139. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, u. a. 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. 15. April 2008;117(15):1945–54.

140. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, u. a. Long-Term Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetic Compared With Nondiabetic First Acute Myocardial Infarction Patients. Diabetes Care. 1. September 2010;33(9):2004–9.

141. Hadaegh F, Fahimfar N, Khalili D, Sheikholeslami F, Azizi F. New and known type 2 diabetes as coronary heart disease equivalent: results from 7.6 year follow up in a Middle East population. Cardiovasc Diabetol. 4. Dezember 2010;9:84.

142. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. Arch Intern Med. 2011;171(5):404–10.

143. Nanchen D, Rodondi N, Cornuz J, Hillier T, Ensrud KE, Cauley JA, u. a. Mortality associated with diabetes and cardiovascular disease in older women. PLoS One. 2012;7(11):e48818.

144. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, u. a. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet. 2012;380(9844):807–14.

145. Daniels LB, Grady D, Mosca L, Collins P, Mitlak BH, Amewou-Atisso MG, u. a. Is diabetes mellitus a heart disease equivalent in women? Results from an international study of postmenopausal women in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(2):164–70.

146. Mondesir FL, Brown TM, Muntner P, Durant RW, Carson AP, Safford MM, u. a. Diabetes, diabetes severity, and coronary heart disease risk equivalence: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). Am Heart J. 2016;181:43–51.

147. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. J Gen Intern Med. 2016;31(4):387–93.

148. Gil-Terrón N, Cerain-Herrero MJ, Subirana I, Rodríguez-Latre LM, Cunillera-Puértolas O, Mestre-Ferrer J, u. a. Cardiovascular risk in mild to moderately decreased glomerular filtration rate, diabetes and coronary heart disease in a southern European region. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73(3):212–8.

149. Wan EYF, Yu EYT, Mak IL, Youn HM, Chan KS, Chan EWY, u. a. Diabetes with poor-control HbA1c is cardiovascular disease „risk equivalent“ for mortality: UK Biobank and Hong Kong population-based cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]. 2023 [zitiert 1. Januar 1 n. Chr.];11(1). Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36634978/

150. Morales DCV, Bhavnani SP, Ahlberg AW, Pullatt RC, Katten DM, Polk DM, u. a. Coronary risk equivalence of diabetes assessed by SPECT-MPI. J Nucl Cardiol. 2019;26(4):1093–102.

151. Zhao Y, Malik S, Budoff MJ, Correa A, Ashley KE, Selvin E, u. a. Identification and Predictors for Cardiovascular Disease Risk Equivalents among Adults With Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 11. August 2021;dc210431.

152. Weckmann G, Chenot JF, Stracke S. The Management of Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease in Primary Care. Dtsch Arztebl Int. 30. Oktober 2020;117(44):745–51.

153. Kiel S, Negnal M, Stracke S, Fleig S, Kuhlmann MK, Chenot JF. The management of chronic kidney disease not requiring renal replacement therapy in general practice. Deutsches Ärzteblatt international [Internet]. 24. Januar 2025 [zitiert 14. Februar 2025]; Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2024.0230

154. NICE. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. 2022.

155. 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 Int. September 2005;68(3):1250–7.

156. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, u. a. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. Diabetes. Juli 2009;58(7):1651–8.

157. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, u. a. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 22. Dezember 2005;353(25):2643–53.

158. Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, Soedamah-Muthu SS, Fuller J, Chaturvedi N, u. a. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model. Diabetes Res Clin Pract. Juni 2010;88(3):314–21.

159. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Bech-Nielsen H, u. a. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. Circulation. 15. März 2016;133(11):1058–66.

160. Boushey C, Ard J, Bazzano L, Heymsfield S, Mayer-Davis E, Sabaté J, u. a. Dietary Patterns and All-Cause Mortality: A Systematic Review [Internet]. U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, Center for Nutrition Policy and Promotion, Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Juli [zitiert 1. März 2024]. Verfügbar unter: https://nesr.usda.gov/2020-dietary-guidelines-advisory-committee-systematic-reviews/dietary-patterns-subcommittee/dietary-patterns-all-cause-mortality

161. Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B, Jalink M, Hitchcock CL, Ge L, u. a. Comparison of seven popular structured dietary programmes and risk of mortality and major cardiovascular events in patients at increased cardiovascular risk: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 29. März 2023;e072003.

162. Doundoulakis I, Farmakis IT, Theodoridis X, Konstantelos A, Christoglou M, Kotzakioulafi E, u. a. Effects of dietary interventions on cardiovascular outcomes: a network meta-analysis. Nutrition Reviews. 11. Juli 2023;nuad080.

163. Hauner H, Beyer-Reiners E, Bischoff G, Breidenassel C, Ferschke M, Gebhardt A, u. a. Leitfaden Ernährungstherapie in Klinik und Praxis (LEKuP). Aktuel Ernahrungsmed. Dezember 2019;44(06):384–419.

164. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, u. a. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 13. März 2019;3(3):CD009825.

165. Martínez-González M, Hershey M, Zazpe I, Trichopoulou A. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet. Nutrients. 8. November 2017;9(11):1226.

166. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, u. a. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 21. Juni 2018;378(25):e34.

167. Boushey C, Ard J, Bazzano L, Heymsfield S, Mayer-Davis E, Sabaté J, u. a. Dietary Patterns and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review [Internet]. U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, Center for Nutrition Policy and Promotion, Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Juli [zitiert 1. März 2024]. Verfügbar unter: https://nesr.usda.gov/2020-dietary-guidelines-advisory-committee-systematic-reviews/dietary-patterns-subcommittee/dietary-patterns-cardiovascular-disease

168. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Heart Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 19. Mai 2020 [zitiert 1. März 2024]; Verfügbar unter: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011737.pub2

169. United States Department of Health and Human Services, United States Department of Agriculture, Herausgeber. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2015 [zitiert 10. Juli 2024]; Verfügbar unter: https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf

170. Stamatakis E, Lee IM, Bennie J, Freeston J, Hamer M, O'Donovan G, u. a. Does Strength-Promoting Exercise Confer Unique Health Benefits? A Pooled Analysis of Data on 11 Population Cohorts With All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Mortality Endpoints. American Journal of Epidemiology. 1. Mai 2018;187(5):1102–12.

171. O'Donovan G, Stensel D, Hamer M, Stamatakis E. The association between leisure-time physical activity, low HDL-cholesterol and mortality in a pooled analysis of nine population-based cohorts. Eur J Epidemiol. Juli 2017;32(7):559–66.

172. Siahpush M, Levan TD, Nguyen MN, Grimm BL, Ramos AK, Michaud TL, u. a. The Association of Physical Activity and Mortality Risk Reduction Among Smokers: Results From 1998–2009 National Health Interview Surveys–National Death Index Linkage. Journal of Physical Activity and Health. 1. Oktober 2019;16(10):865–71.

173. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018. Verfügbar unter: https://health.gov/sites/default/files/2019-09/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf

174. Blond K, Brinkløv CF, Ried-Larsen M, Crippa A, Grøntved A. Association of high amounts of physical activity with mortality risk: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. August 2019;54(20):1195–201.

175. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, u. a. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. BMJ. 9. August 2016;i3857.

176. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, u. a. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAHA. September 2016;5(9):e002495.

177. Amagasa S, Machida M, Fukushima N, Kikuchi H, Takamiya T, Odagiri Y, u. a. Is objectively measured light-intensity physical activity associated with health outcomes after adjustment for moderate-to-vigorous physical activity in adults? A systematic review. Int J Behav Nutr Phys Act. Dezember 2018;15(1):65.

178. Zheng H, Orsini N, Amin J, Wolk A, Nguyen VTT, Ehrlich F. Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: meta-analysis. Eur J Epidemiol. April 2009;24(4):181–92.

179. Damsted C, Glad S, Nielsen RO, Sørensen H, Malisoux L. IS THERE EVIDENCE FOR AN ASSOCIATION BETWEEN CHANGES IN TRAINING LOAD AND RUNNING-RELATED INJURIES? A SYSTEMATIC REVIEW. Intl J Sports Phys Ther. Dezember 2018;13(6):931–42.

180. Videbæk S, Bueno AM, Nielsen RO, Rasmussen S. Incidence of Running-Related Injuries Per 1000 h of running in Different Types of Runners: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med. Juli 2015;45(7):1017–26.

181. van der Worp MP, ten Haaf DSM, van Cingel R, de Wijer A, Nijhuis-van der Sanden MWG, Staal JB. Injuries in Runners; A Systematic Review on Risk Factors and Sex Differences. Zadpoor AA, Herausgeber. PLoS ONE. 23. Februar 2015;10(2):e0114937.

182. Alentorn-Geli E, Samuelsson K, Musahl V, Green CL, Bhandari M, Karlsson J. The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Orthop Sports Phys Ther. Juni 2017;47(6):373–90.

183. Timmins KA, Leech RD, Batt ME, Edwards KL. Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Sports Med. Mai 2017;45(6):1447–57.

184. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: Web Annex. Evidence profiles [Internet]. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2020. Verfügbar unter: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336657/9789240015111-eng.pdf

185. WHO. Global Recommendations on Physical Activity for Health [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [zitiert 12. August 2019]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/

186. Xu C, Furuya-Kanamori L, Liu Y, Færch K, Aadahl M, A. Seguin R, u. a. Sedentary Behavior, Physical Activity, and All-Cause Mortality: Dose-Response and Intensity Weighted Time-Use Meta-analysis. Journal of the American Medical Directors Association. Oktober 2019;20(10):1206-1212.e3.

187. Bailey DP, Hewson DJ, Champion RB, Sayegh SM. Sitting Time and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Preventive Medicine. September 2019;57(3):408–16.

188. del Pozo Cruz B, Ahmadi MN, Lee IM, Stamatakis E. Prospective Associations of Daily Step Counts and Intensity With Cancer and Cardiovascular Disease Incidence and Mortality and All-Cause Mortality. JAMA Internal Medicine. 1. November 2022;182(11):1139–48.

189. del Pozo-Cruz J, García-Hermoso A, Alfonso-Rosa RM, Alvarez-Barbosa F, Owen N, Chastin S, u. a. Replacing Sedentary Time: Meta-analysis of Objective-Assessment Studies. American Journal of Preventive Medicine. September 2018;55(3):395–402.

190. Cho ER, Brill IK, Gram IT, Brown PE, Jha P. Smoking Cessation and Short- and Longer-Term Mortality. NEJM Evid. 2024;3(3):EVIDoa2300272.

191. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schottker B, Abnet CC, Bobak M, u. a. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. BMJ. 20. April 2015;350(apr20 2):h1551–h1551.

192. Müezzinler A, Mons U, Gellert C, Schöttker B, Jansen E, Kee F, u. a. Smoking and All-cause Mortality in Older Adults: Results From the CHANCES Consortium. Am J Prev Med. 2015;49(5):e53–63.

193. Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, u. a. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. Juni 2021;397(10292):2337–60.

194. Wang X, Qin LQ, Arafa A, Eshak ES, Hu Y, Dong JY. Smoking Cessation, Weight Gain, Cardiovascular Risk, and All-Cause Mortality: A Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 5. November 2021;23(12):1987–94.

195. Cheng CCW, He WJA, Gouda H, Zhang MJ, Luk TT, Wang MP, u. a. Effectiveness of Very Brief Advice on Tobacco Cessation: A Systematic Review and Meta-Analysis. J GEN INTERN MED. Juli 2024;39(9):1721–34.

196. World Health Organization. WHO clinical treatment guideline for tobacco cessation in adults. Geneva: World Health Organization; 2024.

197. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane Tobacco Addiction Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 31. März 2017 [zitiert 5. August 2024];2018(3). Verfügbar unter: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001292.pub3

198. Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. Cochrane Tobacco Addiction Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 31. März 2017 [zitiert 5. August 2024];2017(3). Verfügbar unter: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001007.pub3

199. Matkin W, Ordóñez-Mena JM, Hartmann-Boyce J. Telephone counselling for smoking cessation. Cochrane Tobacco Addiction Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2. Mai 2019 [zitiert 5. August 2024];2019(5). Verfügbar unter: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002850.pub4

200. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. S3-Leitlinie “Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung" [Internet].

Berlin: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM); 2021 [zitiert 27. Februar 2023]. (AWMF-Register Nr. 076-006). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/076-006l_S3_Rauchen-_Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung_2021-03.pdf

201. Chang JT, Anic GM, Rostron BL, Tanwar M, Chang CM. Cigarette Smoking Reduction and Health Risks: A Systematic Review and Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2021;23(4):635–42.

202. Lee PN, Fry JS, Thornton AJ. Estimating the decline in excess risk of cerebrovascular disease following quitting smoking--a systematic review based on the negative exponential model. Regul Toxicol Pharmacol. Februar 2014;68(1):85–95.

203. Lee PN, Fry JS, Hamling JS. Using the negative exponential distribution to quantitatively review the evidence on how rapidly the excess risk of ischaemic heart disease declines following quitting smoking. Regul Toxicol Pharmacol. Oktober 2012;64(1):51–67.

204. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Wahedi A, Hajizadeh A, Theodoulou A, u. a. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 8. August 2022;8(8):CD014936.

205. Noubiap JJ, Fitzgerald JL, Gallagher C, Thomas G, Middeldorp ME, Sanders P. Rates, Predictors, and Impact of Smoking Cessation after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021;30(10):106012.

206. Zhao J, Stockwell T, Naimi T, Churchill S, Clay J, Sherk A. Association Between Daily Alcohol Intake and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analyses. JAMA Netw Open. 2023;6(3):e236185.

207. Mayer-Davis E, Leidy H, Mattes R, Naimi T, Novotny R, Schneeman B, u. a. Alcohol Consumption and All-Cause Mortality: A Systematic Review. 2020 [zitiert 1. Januar 7 n. Chr.]; Verfügbar unter: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353467/

208. Kuitunen-Paul S, Roerecke M. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health. September 2018;72(9):856–63.

209. Yoon SJ, Jung JG, Lee S, Kim JS, Ahn SK, Shin ES, u. a. The protective effect of alcohol consumption on the incidence of cardiovascular diseases: is it real? A systematic review and meta-analysis of studies conducted in community settings. BMC Public Health. 2020;20(1):90.

210. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2016;14(1):178.

211. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, u. a. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for

599 912 current drinkers in 83 prospective studies. The Lancet. April 2018;391(10129):1513–23.

212. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 22. September 2018;392(10152):1015–35.

213. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-SUCHT), Herausgeber. S3 Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen [Internet]. AWMF-Register Nr. 076-001; 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/076-001l_S3-Screening-Diagnose-Behandlung-alkoholbezogene-Stoerungen_2021-02.pdf

214. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Alcohol Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. J Stud Alcohol Drugs. 2017;78(3):375–86.

215. Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, Boeing H, Schütze M, Drogan D, u. a. The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. International Journal of Epidemiology. 1. Dezember 2013;42(6):1772–90.

216. O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, u. a. Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 21. Juni 2022;327(23):2334.

217. O'Connor E, Evans C, Ivlev I, Rushkin M, Thomas R, Martin A, u. a. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Juni. Report No.: Evidence Synthesis, No. 209. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581642/

218. Tinsel I, Siegel A, Schmoor C, Poguntke I, Maun A, Niebling W. Förderung des Selbstmanagements zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Deutsches Ärzteblatt international [Internet]. 9. Juli 2018 [zitiert 2. Februar 2023];113(27–28). Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0469

219. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, Herausgeber. Package of Essential Noncommunicable (PEN) disease and healthy lifestyle interventions - Training modules for primary health care workers [Internet]. 2018. Verfügbar unter: https://www.who.int/publications/i/item/9789290226666

220. Murray J, Craigs CL, Hill KM, Honey S, House A. A systematic review of patient reported factors associated with uptake and completion of cardiovascular lifestyle behaviour change. BMC Cardiovasc Disord. 8. Dezember 2012;12:120.

221. Murray J, Honey S, Hill K, Craigs C, House A. Individual influences on lifestyle change to reduce vascular risk: a qualitative literature review. Br J Gen Pract. Juni 2012;62(599):e403–10.

222. on behalf of the DEDIPAC consortium, Langøien LJ, Terragni L, Rugseth G, Nicolaou M, Holdsworth M, u. a. Systematic mapping review of the factors influencing physical activity and sedentary behaviour in ethnic minority groups in Europe: a DEDIPAC study. Int J Behav Nutr Phys Act [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 17. September 2024];14(1). Verfügbar unter: http://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-017-0554-3

223. Deslippe AL, Soanes A, Bouchaud CC, Beckenstein H, Slim M, Plourde H, u. a. Barriers and facilitators to diet, physical activity and lifestyle behavior intervention adherence: a qualitative systematic review of the literature. Int J Behav Nutr Phys Act [Internet]. 14. Februar 2023 [zitiert 17. September 2024];20(1). Verfügbar unter: https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-023-01424-2

224. Vanzella LM, Rouse V, Ajwani F, Deilami N, Pokosh M, Oh P, u. a. Barriers and facilitators to participant adherence of dietary recommendations within comprehensive cardiac rehabilitation programmes: a systematic review. Public Health Nutr. Oktober 2021;24(15):4823–39.

225. Tsofliou F, Vlachos D, Hughes C, Appleton KM. Barriers and Facilitators Associated with the Adoption of and Adherence to a Mediterranean Style Diet in Adults: A Systematic Review of Published Observational and Qualitative Studies. Nutrients. 15. Oktober 2022;14(20):4314.

226. Hurrelmann K, Richter M. Determinanten der Gesundheit. In: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Herausgeber. Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden [Internet]. [zitiert 1. April 2024]. Verfügbar unter: https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/determinanten-der-gesundheit/

227. Lamming L, Pears S, Mason D, Morton K, Bijker M, Sutton S, u. a. What do we know about brief interventions for physical activity that could be delivered in primary care consultations? A systematic review of reviews. Prev Med. Juni 2017;99:152–63.

228. Green ET, Cox NS, Arden CM, Warren CJ, Holland AE. What is the effect of a brief intervention to promote physical activity when delivered in a health care setting? A systematic review. Health Promot J Austr. Oktober 2023;34(4):809–24.

229. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 [zitiert 1. Mai 2023]. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565468/

230. Patnode CD, Redmond N, Iacocca MO, Henninger M. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2022 [zitiert 1. Mai 2023]. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583091/

231. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 24. November 2020;324(20):2076.

232. Patnode CD, Redmond N, Iacocca MO, Henninger M. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 26. Juli 2022;328(4):375.

233. Zucatti KP, Teixeira PP, Wayerbacher LF, Piccoli GF, Correia PE, Fonseca NKO, u. a. Long-term Effect of Lifestyle Interventions on the Cardiovascular and All-Cause Mortality of Subjects With Prediabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 1. November 2022;45(11):2787–95.

234. GKV-Spitzenverband, Herausgeber. Kriterien zur Zertifizierung von Kursangeboten in der individuellen verhaltensbezogenen Prävention nach § 20 Abs. 4 Nr. 1 SGB V - Erläuterungen zur Umsetzung der Anforderungen und des einheitlichen Verfahrens für die Zertifizierung von Leistungsangeboten der individuellen verhaltensbezogenen Prävention nach § 20 Abs. 4 Nr. 1 SGB V (vgl. GKV-Leitfaden Prävention Kapitel 5.3) [Internet]. 2023. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/praevention__selbsthilfe__beratung/praevention/praevention_leitfaden/20231122_Leitfaden_Praev_Kap_5_Kriterien_zur_Zertifizierung.pdf

235. Prentice RL, Aragaki AK, Van Horn L, Thomson CA, Beresford SA, Robinson J, u. a. Low-fat dietary pattern and cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. The American Journal of Clinical Nutrition. Juli 2017;106(1):35–43.

236. Harris T, Kerry SM, Victor CR, Ekelund U, Woodcock A, Iliffe S, u. a. A primary care nurse-delivered walking intervention in older adults: PACE (pedometer accelerometer consultation evaluation)-Lift cluster randomised controlled trial. PLoS Med. Februar 2015;12(2):e1001783.

237. Harris T, Kerry S, Victor C, Iliffe S, Ussher M, Fox-Rushby J, u. a. A pedometer-based walking intervention in 45- to 75-year-olds, with and without practice nurse support: the PACE-UP three-arm cluster RCT. Health Technol Assess. Juni 2018;22(37):1–274.

238. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. Curr Cardiol Rep. November 2004;6(6):451–6.

239. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Glob Health Med. 28. Februar 2021;3(1):15–23.

240. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary Causes of Dyslipidemia. The American Journal of Cardiology. September 2012;110(6):823–5.

241. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol. Januar 2018;14(1):57–70.

242. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. Atherosclerosis. Oktober 2007;194(2):293–9.

243. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. Ann Intern Med. 15. Januar 1995;122(2):133–41.

244. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, u. a. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 23. August 2022;328(8):754.

245. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, u. a. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. The Lancet. Februar 2019;393(10170):407–15.

246. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, Serrano V, Rodriguez-Gutierrez R, Spencer-Bonilla G, u. a. Lipid-Lowering Agents in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J Clin Endocrinol Metab. 1. Mai 2019;104(5):1585–94.

247. Zhai C, Hou K, Li R, Hu Y, Zhang J, Zhang Y, u. a. Efficacy of statin treatment based on cardiovascular outcomes in elderly patients: a standard meta-analysis and Bayesian network analysis. J Int Med Res. Juni 2020;48(6):300060520926349.

248. Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, Breslin M, Nelson M. The Safety and Tolerability of Statin Therapy in Primary Prevention in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Drugs Aging. 2020;37(3):175–85.

249. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage III: Nummer 35 (Lipidsenker) - Beschluss [Internet]. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/beschluesse/6970/

250. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, De Vries TI, Cooney MT, Selmer RM, Hageman SHJ, Pennells LA, u. a. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. European Heart Journal. 1. Juli 2021;42(25):2455–67.

251. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, u. a. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 23. August 2022;328(8):746.

252. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-Year Risk Thresholds for Initiation of Statin Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. JAMA. 14. Juli 2015;314(2):142–50.

253. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, Lu B, Costa L, Honerlaw J, u. a. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. JAMA. 7. Juli 2020;324(1):68–78.

254. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, u. a. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet. November 2020;396(10263):1637–43.

255. Burger PM, Dorresteijn JAN, Koudstaal S, Holtrop J, Kastelein JJP, Jukema JW, u. a. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: A meta-analysis of 60 randomized controlled trials. Atherosclerosis. September 2024;396:118540.

256. Xu W, Lee AL, Lam CLK, Danaei G, Wan EYF. Benefits and Risks Associated With Statin Therapy for Primary Prevention in Old and Very Old Adults : Real-World Evidence From a Target Trial Emulation Study. Ann Intern Med. Juni 2024;177(6):701–10.

257. O'Sullivan JL, Kohl R, Lech S, Romanescu L, Schuster J, Kuhlmey A, u. a. Statin Use and All-Cause Mortality in Nursing Home Residents With and Without Dementia: A Retrospective Cohort Study Using Claims Data. Neurology. 26. März 2024;102(6):e209189.

258. Rittger H, Leistner DM, Hardt R, Dörr M, Hambrecht R, Reibis R, u. a. Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten: Konsensuspapier der DGK und DGGG. Kardiologie. Dezember 2022;16(6):456–65.

259. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. Eur Heart J. 14. November 2019;40(43):3516–25.

260. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, u. a. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. Circulation. 17. September 2019;140(12):992–1003.

261. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, u. a. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. BMJ. 14. Juli 2021;n1537.

262. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 15. November 2016;316(19):2008–24.

263. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, u. a. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 21. August 2017;38(32):2459–72.

264. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, u. a. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 21. Juni 2020;41(24):2313–30.

265. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol. 2. Juni 2004;43(11):2142–6.

266. Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. Nat Rev Cardiol. Oktober 2024;21(10):701–16.

267. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, u. a. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol. 25. Dezember 2012;60(25):2631–9.

268. Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse [Internet]. Bundesärztekammer; 2023 Juni. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Reihenherausgeber. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)). Report No.: 1. Auflage, Version 2. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf

269. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, u. a. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. European Heart Journal. 1. Mai 2015;36(17):1012–22.

270. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, u. a. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2. April 2013;158(7):526.

271. Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K, Vesely EAK, Mogollon R, Montori VM. Statin intolerance management: a systematic review. Endocrine. März 2023;79(3):430–6.

272. Li J, Du H, Wang Y, Aertgeerts B, Guyatt G, Hao Q, u. a. Safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Heart. August 2022;108(16):1296–302.

273. Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N, u. a. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. BMJ. 4. Mai 2022;e069116.

274. Wang Y, Zhan S, Du H, Li J, Khan SU, Aertgeerts B, u. a. Safety of ezetimibe in lipid-lowering treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. bmjmed. Mai 2022;1(1):e000134.

275. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. Cochrane Heart Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 16. November 2016 [zitiert 26. Juni 2023];2017(3). Verfügbar unter: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009753.pub2

276. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, u. a. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 13. April 2023;388(15):1353–64.

277. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die ArzneimittelRichtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [Internet]. 2023 [zitiert 20. Januar 2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/16/

278. Bredehorst M, González-González AI, Schürmann L, Firmansyah D, Muth C, Haasenritter J, u. a. Recommendations for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in primary care: a systematic guideline review. Front Med (Lausanne). 2024;11:1494234.

279. Sydhom P, Al-Quraishi B, El-Shawaf M, Osman MT, Naji N, Awwad N, u. a. The clinical effectiveness and safety of low/moderate-intensity statins & ezetimibe combination therapy vs. high-intensity statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 20. November 2024;24(1):660.

280. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, u. a. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 22. Februar 2022;43(8):830–3.

281. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, u. a. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 23. Januar 2018;137(4):338–50.

282. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline CG71 Familial hypercholesterolaemia: identification and management - Evidence reviews for case-finding, diagnosis and statin monotherapy [Internet]. 2017. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/evidence-reviews-for-casefinding-diagnosis-and-statin-monotherapy-pdf-4660992685

283. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, u. a. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol. Dezember 2023;20(12):845–69.

284. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. Journal of the American College of Cardiology. Mai 2020;75(20):2553–66.

285. Peixoto C, Choudhri Y, Francoeur S, McCarthy LM, Fung C, Dowlatshahi D, u. a. Discontinuation versus continuation of statins: A systematic review. J American Geriatrics Society. 25. Juli 2024;jgs.19093.

286. Leitliniengruppe Hessen, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie Multimedikation, Langfassung, 2. Auflage [Internet]. Leitliniengruppe Hessen, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; 2021 [zitiert 6. Februar 2023]. Report No.: AWMF-Registernummer: 053 – 043. Verfügbar unter: https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html

287. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential Pitfalls of Disease-Specific Guidelines for Patients with Multiple Conditions. N Engl J Med. 30. Dezember 2004;351(27):2870–4.

288. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. September 2010;19(9):901–10.

289. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. European Journal of General Practice. Januar 2008;14(1):23–9.

290. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, u. a. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. J American Geriatrics Society. April 2017;65(4):747–53.

291. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Pharmacists Association. November 2017;57(6):729-738.e10.

292. Thomas C, Ellison H, Taffet GE. Deprescribing statins, considerations for informed decision making. Journal of the American Geriatrics Society. 2023;71(8):2685–9.

293. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, u. a. Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 1. Mai 2015;175(5):691.

294. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. S3 Leitliene Multimorbidität-Living Guideline (AWMF Register 053-047) [Internet]. 2023. Verfügbar unter: https://www.degam.de/leitlinie-s3-053-047

295. Thompson W, Morin L, Jarbøl DE, Andersen JH, Ernst MT, Nielsen JB, u. a. Statin Discontinuation and Cardiovascular Events Among Older People in Denmark. JAMA Netw Open. 1. Dezember 2021;4(12):e2136802.

296. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 26. April 2022;327(16):1585.

297. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force Evidence Synthesis No. 211. AHRQ Publication No. 21-05283-EF-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2022.

298. Fox K. At least five a week: Evidence on the impact of physical activity and its relationship to health – A report from the Chief Medical Officer. Senior Scientific Editor for Department of Health; 2004.

299. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, u. a. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 22. November 2016 [zitiert 2. Dezember 2024];134(21). Verfügbar unter: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000456

300. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. The Lancet. November 2007;370(9601):1781–90.

301. Mao Q, Unadkat JD. Role of the Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) in Drug Transport—an Update. AAPS J. Januar 2015;17(1):65–82.

Anhang

Kenngrößen der zusätzlichen prognostischen Aussagekraft

Es existieren verschiedene Kenngrößen, um den Nutzen eines zusätzlich berücksichtigten Risikofaktors hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft zu quantifizieren (3). Am häufigsten genutzt wurden in den vorliegenden Arbeiten die Änderung der c-Statistik und der NRI-Index (Net Reclassification Index) genutzt. Alle Kenngrößen habe Vor- und Nachteile. Die c-Statistik ist äquivalent zur ‚area under the receiver characteristic curve' (AUC) und macht eine generelle Aussage, wie gut ein Risikoalgorithmus unterscheidet zwischen Menschen, bei denen das Risiko eintritt und Menschen, bei denen es nicht eintritt (Diskriminierung). Es ist schwierig, die entsprechende klinische Relevanz zu beurteilen. Die USPSTF schlägt vor einen Zuwachs der c-Statistik von > 0,1 als groß, einen Zuwachs von 0,05-0,1 als moderat, einen Zuwachs von 0,025-0,05 als gering und einen Zuwachs von < 0,025 als sehr gering zu bezeichnen (1). Wird die Analyse auf einzelne Risiko-Strata beschränkt, führt dies zu einer Überschätzung der Änderung der Diskriminierung (4). Ein anderer Ansatz ist die Beurteilung der Reklassifikation. In Reklassifikationstabellen werden vorhergesagte Ereignisraten des Basismodells und des erweiterten Modells in einer Kreuztabelle einander gegenüberstellt und für jede Zelle die beobachtete Ereignisrate berechnet. Die Reklassifikation wird als erfolgreich beurteilt, wenn die beobachtete Ereignisrate in einer Zelle besser mit der vorhergesagten Ereignisrate des erweiterten Modells korrespondiert. Pencina et al. (2010) haben die Netto-Reklassifikations-Verbesserung (NRI) als Maß vorgeschlagen, um den Nutzen eines zusätzlichen Prädiktors zu beurteilen (5). Zur Berechnung des NRI werden Menschen mit und ohne Ereignisse zunächst getrennt betrachtet. Für Menschen mit Ereignis wird die Differenz berechnet zwischen dem Anteil, der durch das neue Modell einer höheren Risikoklasse zugeordnet wird und dem Anteil, der durch das neue Modell einer niedrigeren Risikoklasse zugeordnet wird. Analog wird die Differenz für Menschen ohne Ereignis gebildet zwischen dem Anteil, der durch das neue Modell einer niedrigeren Risikoklasse zugeordnet wird und dem Anteil, der durch das neue Modell einer höheren Risikoklasse zugeordnet wird. Die Ergebnisse werden addiert. Bei der Interpretation muss man bedenken, dass die Werte theoretisch zwischen -200% oder -2(Alle Menschen mit Ereignis werden durch das erweiterte Modell in eine niedrigere Risikogruppe eingeordnet und alle Menschen ohne Ereignis werden in eine höhere Risikogruppe eingeordnet) und +200% oder +2 (Alle Menschen mit Ereignis

werden durch das erweiterte Modell in eine höhere Risikogruppe eingeordnet und alle Menschen ohne Ereignis werden in eine niedrigere Risikogruppe eingeordnet) betragen kann. Der NRIGesamt gewichtet nicht für die unterschiedliche Anzahl von Personen, die ein Ereignis haben oder nicht haben. Daher ist die getrennte Berücksichtigung von NRI-Werten für Menschen mit und ohne Ereignis wichtig, um klinische Konsequenzen eher nachvollziehen zu können (1). Der Wert hängt nicht nur von dem gewählten Basismodell, sondern auch von den gewählten Risikokategorien ab. Am aussagekräftigsten zur Beantwortung dieser Fragestellung sind Meta-Analysen auf Ebene individueller Patientendaten, die für jeden Studienteilnehmenden zunächst das kardiovaskuläre Risiko aufgrund des Basismodells anhand publizierter Koeffizienten und dann das kardiovaskuläre Risiko aufgrund des erweiterten Modells berechnet (6).

Energieverbrauch durch Bewegung – Beispiele

Tabelle 15: Intensität und Energieverbrauch bei verschiedenen körperlichen Aktivitäten (adaptiert von (298))

Aktivität	Intensität	METS*	Kcal**
Bügeln	leicht	2,3	69
Putzen und Staub wischen	leicht	2,5	75
Spazierengehen 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 = der Energieumsatz einer Person in Ruhe, 2 METS = doppelter Ruheumsatz
** Kcal: Energieverbrauch einer 60 kg schweren Person, wenn die Aktivität 30 min lang durchgeführt wird

Beratungsansätze zur Förderung von Verhaltensänderungen

Die nachfolgende Beschreibung der motivierenden Gesprächsführung, der Kommunikationstechniken und der Instrumente zur Förderung von Verhaltensänderungen und Selbstfürsorge (5A's und 5R's) sind ein Auszug aus: World Health Organization 2018: Package of Essential Noncommunicable (PEN) disease and healthy lifestyle interventions, Training modules for primary health care workers (eigene Übersetzung)(219)

Ergänzend zur Darstellung der 5A's und 5R's wurde eine Beschreibung der noch kürzeren Interventionen ABC- bzw. 3A’s eingefügt.

Motivierende Gesprächsführung als Anstoß zu Verhaltensänderungen

Motivierende Gesprächsführung ist ein Gesprächsstil, der dazu beitragen kann, eine Person zu Veränderungen zu motivieren. Bei der motivierenden Befragung versucht der/die Beratende nicht, die Person zu einer Veränderung zu überreden, sondern leitet sie an, selbst Schlussfolgerungen zu ziehen und die inneren Motivationen herauszuarbeiten, die für diese Person einzigartig sind.

Ein zentraler Gedanke bei der motivierenden Gesprächsführung ist, dass die meisten Menschen eine gewisse Ambivalenz oder "gemischte Gefühle" gegenüber Veränderungen haben. Sie haben einige Gründe, sich zu verändern, und auch einige Gründe, so zu bleiben wie bisher, und bleiben vielleicht "in der Mitte gefangen", unfähig zur Veränderung. Motivierende Gesprächsführung ermutigt die Menschen, diese gemischten Gefühle zu erforschen, damit sie sich in Richtung einer positiven Veränderung bewegen können.

Motivierende Gesprächsführung holt die Menschen dort ab, wo sie stehen. Das bedeutet, dass der/die Beratende ein Verständnis für die andere Person und ihre Lebensumstände erlangen muss, um den Kommunikationsansatz an die aktuelle Phase der Verhaltensänderung anpassen zu können.

Eine umfassende Erläuterung der motivierenden Gesprächsführung würde den Rahmen dieses Trainingsmoduls sprengen. Im nächsten Abschnitt werden einige wichtige Grundsätze und Kommunikationstechniken für Motivationsgespräche zusammengefasst. Weitere Literatur wird am Ende des Moduls empfohlen.

Schlüsselprinzipien für motivierende Gesprächsführung

(nach: Latchford G, Duff A. Motivational interviewing: a brief guide. Leeds: Universität von Leeds; 2010.)

Die folgenden Grundsätze können als Leitfaden für die motivierende Gesprächsführung dienen.

(1) Sagen Sie der Person nicht, was sie tun soll

Menschen zu sagen, was sie tun sollen, kann zu Widerstand führen. Patient*innen sollten selbst entscheiden, dass sie sich ändern müssen und wie sie dies tun wollen. Bei der motivierenden Gesprächsführung nehmen Beratende nicht die Rolle von Expert*innen ein, sondern werden zu Partner*innen. Beratende*r und Patient*in arbeiten als Team auf das Ziel der Verhaltensänderung hin.

(2) Hören Sie zu und zeigen Sie Einfühlungsvermögen

Bei der motivierenden Gesprächsführung übernehmen die Patient*innen den größten Teil des Gesprächs. Die Beratenden hören zu und zeigen, dass sie die Situation des Gegenüber verstehen, ohne zu urteilen oder zu kritisieren. Empathie kann als "in die Haut der Person schlüpfen"

beschrieben werden, um zu verstehen, wie sie denkt, fühlt und die Welt sieht. Einfühlsames Zuhören schafft ein Umfeld der Akzeptanz und des Respekts, das den Patient*innen helfen kann, die Gründe für ihr Verhalten und ihre Möglichkeiten zur Veränderung zu erkunden.

(3) Helfen Sie Ihren Patient*innen, ihren jetzigen Stand einerseits und ihre persönlichen Ziele andererseits zu erkennen

Dies wird auch als "Entwicklung der Diskrepanz" bezeichnet. Zunächst werden Fragen zu den Zielen und Werten der Patient*innen und dann zu dem Verhalten und dessen Folgen stellt. Dadurch hilft man den Patient*innen, den Unterschied zu erkennen zwischen ihrem jetzigen Leben (mit dem betreffenden Verhalten und seinen Folgen) und der Art und Weise, wie sie ihr Leben lieber gestalten möchten.

(4) Lassen Sie Ihr Gegenüber selbst aussprechen, dass er/sie sich ändern muss

Anstatt den Patient*innen zu sagen, dass sie sich ändern müssen, bringen Beratende die Gedanken und Gefühle der Patient*innen ans Licht und helfen ihnen, ihre eigenen Gründe für eine Veränderung sowie Wege zu finden, den Veränderungsprozess zu beginnen.

(5) Helfen Sie den Patient*innen, sich sicher zu fühlen, wenn sie sich verändern

Wenn eine Person zwar von der Notwendigkeit einer Veränderung überzeugt ist, aber nicht daran glaubt, dass sie Erfolg haben wird, wird sie vielleicht nicht einmal einen Versuch unternehmen, sich zu ändern. Die Patient*innen müssen daran glauben, dass ihnen eine Veränderung möglich ist. Dies wird als Selbstvertrauen oder Selbstwirksamkeit bezeichnet. Als Beratende können Sie die Selbstwirksamkeit unterstützen, indem Sie frühere Erfolge oder bereits bestehende Stärken der Person hervorheben.

(6) Umgang mit Widerstand

Während einer Beratungssitzung können Patient*innen auf unterschiedliche Weise Widerstand gegen Veränderungen zeigen, z. B. indem sie unterbrechen, defensiv werden oder das Interesse zu verlieren scheinen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Sie als Beratende Ihren Kommunikationsansatz anpassen müssen. Eine direkte Konfrontation oder Auseinandersetzung sollte vermieden werden. Mit Widerstand umgehen bedeutet, den Widerstand anzuerkennen und sich darauf einzustellen, z. B. indem man Verständnis für den Standpunkt des Gegenüber zum Ausdruck bringt, die persönliche Entscheidung und Kontrolle anerkennt und das Gespräch umlenkt.

Wichtige Kommunikationstechniken für die motivierende Gesprächsführung

Die Anwendung von vier grundlegenden Kommunikationstechniken kann Beratenden helfen, eine Beziehung zu ihren Patient*innen aufzubauen und sie und ihre Probleme zu verstehen. Diese Techniken lassen sich mit dem Akronym "OBRZ" in Erinnerung rufen.

¤ Offene Fragen

Offene Fragen lassen sich nicht einfach mit einem einzigen Wort wie "ja" oder "nein" beantworten. Anstatt beispielsweise zu fragen: "Glauben Sie, dass Rauchen schlecht für Ihre Gesundheit ist?", sollten Sie fragen: "Welche Auswirkungen könnte das Rauchen auf Ihre Gesundheit haben?" Offene Fragen können dazu beitragen, ein Gespräch zu beginnen, und sie können Beratenden helfen, die Patient*innen besser zu verstehen.

¤ Bestätigen

Helfen Sie Ihrem Gegenüber, eigene Stärken zu erkennen und eine positivere Sicht auf sich selbst zu entwickeln. Stellen Sie Fragen, die den Patient*innen helfen, positive Dinge über sich selbst zu verbalisieren, und geben Sie positives Feedback zu vergangenen Erfolgen.

¤ Reflektierendes Zuhören

Zeigen Sie, dass Sie die Person gehört und verstanden haben, indem Sie über das Gesagte nachdenken. Zum Beispiel Patient: "Ich möchte im Moment nicht mit dem Rauchen aufhören." Beraterin: "Sie glauben also, dass Sie unter Ihren derzeitigen Umständen nicht aufhören können."

Reflektierendes Zuhören kann Ihrem Gegenüber auch helfen, sich selbst zu hören und über das Gesagte nachzudenken. Es kann auch dazu beitragen, ihn/sie auf Ungereimtheiten aufmerksam zu machen.

¤ Zusammenfassen

Fassen Sie in regelmäßigen Abständen zusammen, was bis zu diesem Zeitpunkt in der Beratung besprochen wurde. Dies bestätigt das gegenseitige Verständnis und kann helfen, die Aufmerksamkeit der Patient*innen auf die wichtigsten Teile des Gesprächs zu lenken.

Ausrichtung der Kurzintervention auf die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen

Anhand des Modells der Veränderungsstadien können Sie feststellen, in welchem Stadium sich Patient*innen befinden und ob sie bereit sind, sich zu verändern. Im Idealfall sollten sie bereit sein das Verhalten zu ändern, da in diesem Stadium Beratungsinterventionen wie die 5A am besten funktionieren können (siehe Tabelle 16/Assess).

Wie im nächsten Abschnitt erläutert, können Sie jedoch auch Personen, die noch nicht zur Veränderung bereit sind, eine Intervention mit der Bezeichnung "5R" anbieten. Dies ist auch deshalb sehr wichtig, weil diese Interventionen den Patient*innen dabei helfen können, vom Stadium der Absichtslosigkeit und Absichtsbildung in das Stadium der Vorbereitung überzugehen.

In beiden Fällen (5A- und 5R-Ansatz) sollte der Kommunikationsstil das Konzept der motivierenden Gesprächsführung widerspiegeln, um den Patient*innen dabei zu helfen, ihre Gefühle bezüglich einer Verhaltensänderung zu erkunden.

Instrumente zur Förderung von Verhaltensänderungen und Selbstfürsorge

Die 5A's und 5R's Kurzinterventionen

Beschäftigte in der primären Gesundheitsversorgung spielen eine wichtige Rolle dabei, Patient*innen zu helfen, ihre ungesunden Verhaltensweisen zu ändern und gesunde Verhaltensweisen beizubehalten. Kurze und sehr kurze Interaktionen von 3 bis 20 Minuten werden auch Kurzinterventionen genannt. Sie zielen darauf ab, ein tatsächliches oder potenzielles Problem zu erkennen, Informationen darüber zu vermitteln und die Patient*innen zu motivieren und zu unterstützen, etwas dagegen zu unternehmen.

Kurzinterventionen können mit folgenden wichtigen Instrumenten durchgeführt werden:

¤ **Die 5A's (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange)** können Menschen helfen, die bereit sind, ihr Verhalten zu ändern.

¤ **Die 5R‘s (Relevance, Risks, Rewards, Roadblocks, Repetition)** können die Motivation derjenigen erhöhen, die noch nicht zur Veränderung bereit sind.

Darüber hinaus gibt es noch kürzere Varianten dieser Instrumente: ABC -bzw. 3A’s- Kurzintervention (siehe unten).

Die 5A-Kurzintervention: Wie man sie durchführt

Die 5 A fassen zusammen, was eine Gesundheitsfachkraft tun kann, um jemandem zu helfen, der/die zur Veränderung bereit ist.

¤ Ask (Fragen): enthält Sondierungsfragen zu den wichtigsten Aspekten des verhaltensbezogenen Risikofaktors.

¤ Advise (Empfehlen): umfasst die wichtigsten Mindestbotschaften, die die Gesundheitsfachkraft allen Patient*innen mitteilen sollte.

¤ Assess (Einschätzen): hilft der Gesundheitsfachkraft herauszufinden, ob der/die Patient*in bereit ist, zusätzliche Informationen und Unterstützung zu erhalten.

¤ Assist (Unterstützen): bietet Orientierung für eine eingehendere Beratung und Unterstützung.

¤ Arrange (Vorkehrungen treffen): zeigt Möglichkeiten der Überweisung und Folgemaßnahmen auf.

Tabelle 16: Die 5A's: Allgemeiner theoretischer Rahmen für die Vorgehensweise

<table>
<tr><th>Die 5A‘s</th><th>Was sagen/tun und wie es sagen/tun</th></tr>
<tr><td>Ask (Fragen)</td><td>Fragen Sie den/die Patient*in nach dem relevanten Risikofaktor.
Fragen Sie freundlich, ohne zu urteilen.
Halten Sie die Fragen einfach.
Vermerken Sie die Auskünfte in der Krankenakte bzw. den Notizen zur Patient*in.</td></tr>
<tr><td>Advise (Empfehlen)</td><td>Gesundheitsfachkräfte haben aufgrund ihrer Ausbildung eine besondere Stellung. Die Patient*innen respektieren in der Regel diese Expertise. Geben Sie Informationen, Schlüsselbotschaften und Empfehlungen zur Verhaltensänderung in einer klaren, einfachen und persönlichen Art und Weise. Verknüpfen Sie die Empfehlungen mit etwas, das für die betreffende Person relevant ist. Zum Beispiel:
¤ eine Person mit Bluthochdruck könnte an den Vorteilen eines reduzierten Salzkonsums interessiert sein
¤ Menschen mit kleinen Kindern können über die Auswirkungen des Passivrauchens besorgt sein.</td></tr>
<tr><td>Assess (Einschätzen)</td><td>Beurteilen Sie die Veränderungsbereitschaft des/der Patient*in, indem Sie zwei Fragen stellen:
1. Sind Sie bereit, sich gesünder zu ernähren? Mehr körperlich aktiv zu sein? Nichtraucher zu sein? Weniger riskant zu trinken?
2. Glauben Sie, dass Sie in der Lage sein werden, die Änderung vorzunehmen?
<table><tr><td>Frage 1</td><td>Ja</td><td>Nicht sicher</td><td>Nein</td></tr><tr><td>Frage 2</td><td>Ja</td><td>Nicht sicher</td><td>Nein</td></tr></table></td></tr>
</table>

	Antworten im weißen Bereich deuten darauf hin, dass Sie gemeinsam zum nächsten Schritt übergehen können. Eine Antwort im grauen Bereich bedeutet, dass die Person noch nicht bereit ist, sich zu ändern. Versuchen Sie in diesem Fall zunächst, die Motivation zur Veränderung zu erhöhen.
Assist (Unterstützen)	Helfen Sie der Person, einen Plan zu entwickeln, der die Erfolgschancen für Veränderung erhöht. Bieten Sie praktische Beratung an, die sich auf Folgendes konzentriert: ¤ Bereitstellung von grundlegenden Informationen über den Risikofaktor ¤ Angebot konkreter Unterstützung, z.B. Angebot evidenzbasierter Methoden der Tabakentwöhnung, eine Verordnung für Rehabilitationssport usw.¤ Ermittlung von Situationen, die einen Rückfall auslösen könnten ¤ Möglichkeiten zur Bewältigung solcher Auslösesituationen. Bieten Sie soziale Unterstützung an: ¤ Ermutigung ¤ Interesse und Besorgnis ausdrücken ¤ Ermutigung der Person, mit Familie und Freunden über den Veränderungsprozess zu sprechen. Stellen Sie Materialien bereit bzw. sichern Sie deren Verfügbarkeit: Materialien zur Gesundheitsbildung und Informationen über zusätzliche Ressourcen wie Selbsthilfegruppen, Entwöhnungskurse usw.
Arrange (Vorkehrungen treffen)	Vereinbaren Sie einen Folgekontakt, telefonisch oder persönlich. Besprechen Sie gemeinsam den Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Beim Follow-up gilt für alle Patient*innen: ¤ bereits aufgetretene Probleme ermitteln, sowie neue Probleme, die auftreten könnten ¤ sie an die zusätzliche Unterstützung erinnern, die zur Verfügung steht ¤ Termin für den nächsten Kontrollbesuch. Verweisen Sie bei Bedarf und Verfügbarkeit auf spezialisierte Dienstleistungen. Für diejenigen, die die geplanten Änderungen vorgenommen haben: ¤ gratulieren ihnen zu ihrem Erfolg. Für diejenigen, die mit Herausforderungen kämpfen: ¤ sie daran erinnern, dies als Lernerfahrung zu betrachten ¤ eine gemeinsame Bestandsaufnahme machen und sie motivieren, sich erneut zu engagieren ¤ in Kontakt zu intensiverer Unterstützung bringen, falls vorhanden.

Die 5R-Kurzintervention: wie man sie durchführt

Die 5R (Relevance, Risks, Rewards, Roadblocks, Repetition) sind Bereiche, die kurz mit Menschen angesprochen werden sollten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht bereit sind, sich zu ändern (siehe Tabelle 2). Diese Menschen befinden sich im Stadium der Absichtslosigkeit oder Absichtsbildung zur Verhaltensänderung. Wenn die Person sich nicht ändern will oder die Änderung nicht für wichtig hält, sollten Sie sich auf die Risiken und Vorteile konzentrieren. Wenn die Person die Änderung in Erwägung zieht, sich aber nicht sicher ist, ob sie es schaffen kann, oder wenn sie gemischte Gefühle dabei hat, sollten Sie sich mehr Zeit für die Hindernisse nehmen. Die nachstehenden Beispielfragen beziehen sich auf die Ernährung, können aber auch auf andere verhaltensbezogene Risikofaktoren übertragen werden.

Tabelle 17: Beispielfragen für eine 5R-Kurzintervention zur Motivation für eine gesunde Ernährung

Die 5R's	Was zu sagen/zu tun ist
Relevance (Bedeutung)	Welche Auswirkungen haben - Ihrer Meinung nach - Ihre derzeitigen Essgewohnheiten auf Ihr Leben und Ihre Gesundheit?
Risks (Gefahren)	Was wissen Sie über die Gefahren ungesunder Ernährungsgewohnheiten? Gehen Sie die Liste der Risiken einer ungesunden Ernährung durch und fragen Sie die Person, ob sie wegen eines dieser Risiken besorgt ist.
Rewards (Gewinne)	Fallen Ihnen irgendwelche Vorteile ein, die sich ergeben könnten, wenn Sie Ihre Essgewohnheiten ändern würden? Gehen Sie auf die Vorteile einer gesunden Ernährung ein und heben Sie insbesondere hervor, wie gesündere Entscheidungen die zuvor genannten Probleme lösen könnten.
Roadblocks (Hindernisse)	Haben Sie in der Vergangenheit schon einmal versucht, Ihre Essgewohnheiten zu ändern? Gibt es Dinge, die es schwierig machen, Ihre Essgewohnheiten zu ändern? Können Sie sich vorstellen, wie man diese Schwierigkeiten verringern kann? Erkennen Sie die Herausforderungen an und ermutigen Sie die Person, über verschiedene Möglichkeiten nachzudenken, um sie zu bewältigen.
Repetition (Wiederholung)	Sehen Sie die Dinge jetzt möglicherweise anders, nachdem wir uns unterhalten haben? 1. Möchten Sie Ihre Essgewohnheiten ändern, um sich gesünder zu ernähren? 2. Glauben Sie, dass Sie eine Chance haben, Ihre Essgewohnheiten erfolgreich zu ändern? Wenn die Person zu diesem Zeitpunkt noch nicht bereit ist, ihre Ernährung umzustellen, beenden Sie das Gespräch auf positive Weise. Versichern Sie ihr Ihre Unterstützung und laden Sie sie zu einem weiteren Gespräch ein, falls sie ihre Meinung ändert. Stellen Sie Materialien zur Gesundheitsbildung zur Verfügung. Fragen Sie beim nächsten Folgetermin erneut, ob sie sich bereit fühlen, ihre Ernährungsgewohnheiten zu ändern.

Die ABC- bzw. 3A's-Kurzintervention (noch kürzere Varianten)

Bei der ABC-Kurzintervention („ask, brief advice, cessation support") bzw. Der 3A's-Kurzintervention („ask, advise, assist") handelt es sich um noch kürzere Varianten der 5A's-Kurzberatung zur Förderung der Verhaltensänderung (195,196,219,227,228). Bei diesen Ansätzen wird bewusst auf das Erheben der Änderungsmotivation verzichtet, um mögliche zeitaufwendige Diskussionen, Abwehrreaktionen und Stigmatisierung zu vermeiden. Damit haben sie den Vorteil, einfach, schnell umsetzbar, unabhängig von Konsultationsanlass in nahezu jedes Arzt-Patienten-Gespräch integrierbar zu sein (195,227). Bei diesen sehr kurzen Interventionen, ist das konkrete Angebot der Unterstützung („assist") zentral, wie z.B. durch eine gemeinsame Entscheidungsfindung und Zielsetzung, dem Mitgeben von Informationsmaterial oder die Weiterleitung an qualifizierte weiterführende digitale, internetbasierte (z.B. der BZgA) oder regionale Hilfsangebote (Bewegungsangebote, Tabakentwöhnungskurse). Es wird dabei davon ausgegangen, dass das Angebot von Unterstützung und ärztlicher Begleitung bereits einen motivationalen Anstoß zur Verhaltensänderung geben kann. Die Unterschiede beider Interventionsansätze (ABC bzw. 3A's) sind sprachlicher Natur, da sich die ABC-Kurzintervention explizit auf das Verhalten des Tabakrauchens bezieht, während die 3A's für Beratungsgespräche zu allen Gesundheitsverhaltensweisen (Bewegungsförderung, Ernährung, riskanter Alkoholkonsum) anwendbar sind. Trotz ihrer Kürze sollen auch diese Interventionen nach den Prinzipien der motivierenden Gesprächsführung (siehe oben) umgesetzt werden.

Tabelle 18: ABC und 3A's: sehr kurze Kurzintervention zur Förderung von Verhaltensänderung

ABC (zur Tabakentwöhnung)	**3A's (z.B. zur Bewegungsförderung, gesünderer Ernährung)**
Ask (Abfragen des Rauchstatus)	Ask (Abfragen des Verhaltens)
Brief advice (Kurze Empfehlung zum Rauchstopp)	Advise (Kurzes Anraten zur Verhaltensänderung, z.B. zu mehr Bewegung)
Cessation support (Evidenzbasiertes Angebot der Unterstützung zur Tabakentwöhnung, z.B. Nikotinersatztherapie, Entwöhnungskurs, siehe auch aktuelle S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit"(200)	Assist (konkretes Angebot der Unterstützung wie z.B. durch eine gemeinsame Entscheidungsfindung und Zielsetzung, das Mitgeben von Informationsmaterial oder die Weiterleitung an qualifizierte weiterführende digitale, internetbasierte (z.B. der BZgA) oder regionale Hilfsangebote (z.B. Bewegungsangebote, Rezept für Bewegung, Ernährungsprogramme)

Lipidsenker - Zusatzinformationen

Tabelle 19: Statine - Einteilung nach Intensität der Lipidsenkung (zitiert nach (268))

Intensität Prozentuale LDL-C-Senkung	Statin und Dosierung
Niedrig < 30%	Fluvastatin 20–40 mg Lovastatin 20 mg Pravastatin 10–20 mg Simvastatin 10 mg
Moderat 30-49%	Atorvastatin 10–20 mg Fluvastatin 80 mg Lovastatin 40–80 mg Pitavastatin 1–4 mg Pravastatin 40–80 mg Rosuvastatin 5–10mg Simvastatin 20–40 mg
Hoch ≥ 50 %	Atorvastatin 40–80 mg Rosuvastatin 20–40 mg

Tabelle 20: Übersicht Lipidsenker

Generic	Präparat	Kosten große Packung (09/2025)	Dosis-intervall	Kosten/Jahr mindestens (09/2025)	LDL-Senkung: (ESC) **	Dosis (Chou 2022)	Zulassung ****
Atorvastatin 10mg	=	100 Tbl = 13,99 € / Festbetrag	1 Tag	55,96 €	30%	Moderat	primär
Rosuvastatin 5mg	=	100 Tbl = 14,67€ €/ Festbetrag	1 Tag	58,68€	30%	Moderat	primär
Simvastatin 20mg	=	100 Tbl = 16,95 €/ Festbetrag	1 Tag	67,80 €	30%	Moderat	Primär + sekundär
Simvastatin 40mg	=	100 Tbl = 21,71 €/ Festbetrag	1 Tag	86,84 €	30%	Moderat	Primär + sekundär
Atorvastatin 40mg	=	100 Tbl = 21,71 €/ Festbetrag	1 Tag	86,64 €	50%	Hoch	primär
Rosuvastatin 20mg	=	100 Tbl = 22,99 €/ Festbetrag	1 Tag	91,96 €	50%	Hoch	primär
Atorvastatin 80mg	=	100 Tbl = 30,45 €/ Festbetrag	1 Tag	121,80 €	50%	Hoch	primär
Rosuvastatin 40mg	=	100 Tbl = 32,25 €/ Festbetrag	1 Tag	129 €	50%	Hoch	primär
Ezetimib 10mg	=	100 Tbl = 29,80 €/ Festbetrag	1 Tag	119,20 €	13-22%		Primär + sekundär
Bempedoinsäure 180mg + Ezetimib 10mg	Nustendi	98 Tbl = 260,06 € AVP/ Original	1 Tag	1040,24€ €	##36%		Primär
Bempedoinsäure 180mg	Nilemdo	28 Tbl = 82,41 €/ AVP Original	1 Tag	1.071 €	15-30%		Primär
Inclisiran 284mg	Leqvio	1 Spritze = 2.622,52 €/AVP Original	6 Monate	5.234 €	60%		Primär
Alirocumab 150mg	Praluent	6 Spritzen = 1.305,87 €/ AVP Original	2 Wochen	6529,35 €	60%		Primär + sekundär
Evolocumab 140mg	Repatha	6 Spritzen = 1.305,87 €/ AVP Original	2 Wochen	6529,35 €	60%		Primär + sekundär
LP-Apherese				#53.000,00€	45%		Sekundär

Stand Lauertaxe AVP / Festbeträge nach§ 35 Abs. 8 SGB V Stand: 15.09.2025

** https://leitlinien.dgk.org/files/2020_kommentar_dyslipdidaemie_ow.pdf und https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf
*** https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/leitfaden-cholesterinsenkung/inhalt/studiendaten#c21835
**** https://www.fachinfo.de/
# https://www.springermedizin.de/ebm/hypercholesterinaemie/lipidapherese-zur-behandlung-der-ldl-hypercholesterinaemie-in-de/11015288
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153222/

Statine - Hinweise auf Interaktionen und Kontraindikationen

Die folgenden Informationen wurden recherchiert und zusammengestellt von: Prof. Dr. med. Sven Schmiedl (Mandatstragender der GAA und Mitglied der Leitliniengruppe), Dr. Veronika Bencheva und Julian Himmel (Lehrstuhl für klinische Pharmakologie, Universität Witten/Herdecke)
Bitte beachten:

- Tabelle 21 enthält eine Übersicht über relevante Wechselwirkungsmechanismen der Statine und Tabelle 22 ausgewählte Beispiele
- **Tabelle 23 enthält Kontraindikationen und konkrete Dosisanpassungen gemäß der Fachinformation, teilweise ergänzt um die Empfehlung der ABDADatenbank für „kontraindizierte“ und „schwerwiegende“ Interaktionen.**
- Tabelle 24 enthält weitere Wirkstoffe, für die ein erhöhtes Risiko für Myopathien beschrieben ist, formal jedoch keine Kontraindikation vorliegt und auch keine konkrete Dosisanpassung empfohlen ist (ohne Anspruch auf Vollständigkeit, Stand: Januar 2025).
- Es können auch klinisch relevante Wechselwirkungen mit Statinen und Wirkstoffen auftreten, die in den folgenden Tabellen nicht explizit genannt sind.
- Auch der Einsatz anderer, in dieser Tabelle nicht gelisteter Kombinationen von Statin und Begleitmedikation kann laut Fachinformation „nicht empfohlen sein“ bzw. klinisch relevant sein, obwohl formal keine Kontraindikation laut Fachinformation vorliegt (daher keine Listung in Tabelle 23).
- Daher bitte immer in den aktuellen (!) Fachinformationen nachschauen und möglichst auch eine Überprüfung von Wechselwirkungen durch eine entsprechende Software /Apps durchführen.
- Die in den Fachinformationen der verschiedenen Statine verfügbaren Informationen zu Wechselwirkungen unterscheiden sich auch aufgrund des Umfangs und der Anzahl durchgeführter pharmakokinetischer Studien zu Wechselwirkungen. Letztlich ist immer entscheidend, ob das gewählte Statin ein pharmakokinetisches Potential für Wechselwirkungen besitzt (z.B. Simvastatin CYP3A4-Substrat) und die Begleitmedikation z.B. den Abbau beeinflusst (CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Azol-Antimykotika). D.h. auch bei nicht explizit in der Fachinformation gelisteten Wirkstoffen (z.B. ein bestimmten Azol-Antimykotikum mit einen anderen Statin, welches ebenfalls CYP3A4-Substrat ist) ist im Einzelfall von Wechselwirkungen auszugehen.
- Für weiterführende Details und präzisere Informationen sind die jeweiligen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe heranzuziehen. Bitte beachten Sie auch ggf. geringfügige Unterschiede zwischen den Fachinformationen verschiedener Präparate desselben Wirkstoffs.
- Ferner beachten Sie bitte, dass bei der Kombination von mehr als 2 Wirkstoffen (z.B. Kombinationspräparat) ein geändertes Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen kann im Vergleich zu lediglich einem interagierenden Wirkstoff. Diesbezüglich liefern die Fachinformationen teilweise weitere Informationen.
- Zur Beurteilung des Ausmaßes der enzymatischen Wechselwirkungen kann die Flockhart Table ™ genutzt werden (https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx) oder auch andere Quellen (z.B. Gelbe Liste)

Entsprechend Tabelle 21 und Tabelle 22 sind vor allem Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin Substrate von CYP3A4. Diese Wirkstoffe besitzen daher das höchste Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und entsprechender Toxizitätszunahme durch einen verzögerten Statin-Abbau. Bei begleitender Gabe von CYP3A4-Induktoren ist aufgrund eines gesteigerten Abbaus der Statine (und einem daraus resultierend verringertem Plasma-Spiegel der Statine) möglicherweise die lipidsenkende Wirkung reduziert (siehe Tabelle 22).
Bei anderen Statinen kann (ggfs. vermittelt über andere Mechanismen) ebenfalls ein Risiko für klinische relevante Wechselwirkungen bestehen.

Tabelle 21: Wechselwirkungsmechanismen der Statine. Die Informationen basieren auf den Fachinformationen (Stand Januar 2025) und drei Publikationen (Quelle: (299–301)*.*

Wirkstoff	**Metabolismus**	**Wechselwirkungen mit Transportproteinen***
Atorvastatin	CYP3A4	BCRP, OATP1B1, OATP1B3, P-gp
Fluvastatin	CYP2C9 (auch CYP2C8 und CYP3A4)	OATP1B3
Lovastatin	Hauptsächlich CYP3A4	P-gp
Pitavastatin	Minimaler Metabolismus (CYP2C8, CYP2CC9), Laktonbildung und biliäre Elimination	OATP1B3, P-gp
Pravastatin	Sulfatierung, biliäre und renale Elimination	OATP1B1, OATP1B3
Rosuvastatin	Minimaler Metabolismus (CYP2CP, CYP2C19) und biliäre Elimination	BCRP, OATP1B1, OATP1B3
Simvastatin	Hauptsächlich CYP3A4	BCRP, OATP1B1, OATP1B3, P-gp
Beispiele P-gp-Inhibitoren: Azithromycin, Captopril, Carvedilol, Chinin, Cimetidin, Clarithromycin, Colchicin, Ciclosporin, Diltiazem, Dipyridamol, Dronedaron, Erythromycin, Felodipin, Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Omeprazol, Proteaseinhibitoren, Ranolazin, Reserpin, Sertralin, Tacrolimus, Verapamil Beispiele OATP1B1-Inhibitoren: Carbamazepin, Clarithromycin, Erythromycin, Proteaseinhibitoren, Roxithromycin, Rifampicin, Sildenafil, Sacubitril, Telithromycin Beispiele OATP1B3-Inhibitoren: Clarithromycin, Ciclosporin, Erythromycin, Rifampicin, Roxithromycin, Sacubitril, Telithromycin Beispiele BCRP-Inhibitoren: Boceprevir,Ciclosporin A, HIV-Protease-Inhibitoren, Ketoconazol, Omeprazol		

*BCRP: Breast Cancer Resistance Protein, OATP: Organic Anion Transporting Polypeptide, P-gp: permeability glycoprotein

Tabelle 22: Allgemeine, orientierende Übersicht, welche Statine klinisch relevante Wechselwirkungen mit Inhibitoren oder Induktoren auf CYP-450-Isoenzym-Ebene aufweisen. Die Angaben basieren auf den Fachinformationen (Stand Januar 2025).

Enzymatische Wechselwirkungen			
CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren	Atorvastatin	Wenn möglich, sollten alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt starker CYP3A4-Inhibitoren in Erwägung gezogen werden, eine niedrigere Initial - und Maximaldosis von Atorvastatin erwogen werden und eine entsprechende klinische Kontrolle durchgeführt werden. Bei mittelstarken Inhibitoren sollte eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen. Nach dem Behandlungsbeginn oder einer Dosisanpassung des Hemmstoffs wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen.
		Lovastatin	Starke CYP3A4-Inhibitoren sind kontraindiziert. Weniger potente Inhibitoren weisen das Potential auf die Plasmakonzentration des Lovastatins zu erhöhen.
		Simvastatin	Starke CYP3A4-Inhibitoren sind kontraindiziert. Weniger potente Inhibitoren weisen das Potential auf die Plasmakonzentration des Simvastatins zu erhöhen.
	CYP3A4-Induktoren	Atorvastatin	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin in Kombination mit Induktoren des CYP3A4-Systems kann zu unterschiedlich starker Verringerung des Plasmaspiegels führen.
		Lovastatin	Keine Angaben zu Interaktionen in der Fachinformation*
		Simvastatin	Bei Gabe von starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin) sollten die Cholesterinspiegel überwacht werden.
CYP2C9	CYP2C9-Inhibitoren	Fluvastatin	Es kann zum Anstieg der Exposition und des Plasmaspiegels von Fluvastatin kommen.
	CYP2C9-Induktoren	Fluvastatin	Bei Gabe von starken CYP2C9-Induktoren (z.B. Rifampicin) sollten die Cholesterinspiegel überwacht werden.

* In Analogie zu Simvastatin sind bei Gabe von starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin) ggf. die Cholesterinspiegel zu überwachen.

Tabelle 23: Kontraindikationen und konkrete Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Gabe von Statinen und Komedikation. Die Angaben beruhen auf den Fachinformationen (Stand Januar 2025) und teilweise ergänzt um die „kontraindizierten“ und „schwerwiegenden“ Interaktionen der ABDADatenbank, falls die Bewertung der Wechselwirkung durch die ABDADatenbank nicht der Bewertung der Fachinformation entspricht (Stand 15.02.2025).

Indikationsgebiet	**Wirkstoff**	**Statin**	**Kontraindikationen und konkrete Dosisanpassungen** (bitte immer in aktuell gültiger Fachinformation überprüfen)
Alimentäres System und Stoffwechsel			
Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	Lonafarnib	Atorvastatin	Kontraindiziert
		Lovastatin	Kontraindiziert
		Simvastatin	Kontraindiziert
Antiinfektiva zur systematischen Anwendung			
Antibiotika zur systemischen Anwendung	Makrolidantibiotika	Die einzelnen Makrolidantibiotika unterscheiden sich in ihrem Interaktionspotential. Erythromycin und Clarithromycin sind starke CYP3A4-Inhibitoren und weisen daher das höchste Risiko für Interaktionen auf. Roxithromycin weist weniger Interaktionen mit dem CYP3A4-System auf, jedoch besteht auch bei diesen Arzneimitteln (laut Fachinformation) ein Risiko für Myopathien. Mit Fluvastatin und Rosuvastatin sind weniger Interaktionen mit Makrolidantibiotika zu erwarten, sodass diese als Alternative möglicherweise in Frage kommen.	
		Atorvastatin	Die Gabe von Erythromycin ist kontraindiziert. Wenn eine Komedikation von Atorvastatin mit Clarithromycin notwendig ist, wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Atorvastatin empfohlen. Bei einer höheren Dosis als 20 mg pro Tag von Atorvastatin wird eine klinische Überwachung empfohlen. Wenn möglich, sollten alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, eine niedrigere Initial- und Maximaldosis erwogen werden und eine entsprechende klinische Kontrolle durchgeführt werden.
		Lovastatin	Kontraindiziert: Erythromycin und Clarithromycin
		Pitavastatin	Für die Dauer der Behandlung mit Erythromycin oder anderen Makrolidantibiotika wird eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Pitavastatin empfohlen.
		Simvastatin	Kontraindiziert: Erythromycin und Clarithromycin
	Daptomycin	Atorvastatin	Ein vorübergehendes Absetzen von Atorvastatin sollte in Betracht gezogen werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, sollten die CK-Werte zwei bis drei Mal wöchentlich kontrolliert werden.

		Simvastatin	Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn, der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko.
	Rifampicin	Atorvastatin	Wirkungsverlust des Atorvastatins möglich. Engmaschige Überwachung wird empfohlen und ggf. ist eine Dosiserhöhung erforderlich. Ist eine gemeinsame Anwendung notwendig, soll Atorvastatin gleichzeitig (ohne zeitliche Trennung) mit Rifampicin eingenommen werden.
		Fluvastatin	Wirkungsverlust des Fluvastatins möglich. Engmaschige Überwachung wird empfohlen und ggf. ist eine Dosiserhöhung erforderlich
		Pravastatin	Eine erhöhte Exposition des Pravastatins ist möglich. Engmaschige Überwachung wird empfohlen und ggf. ist eine Dosisanpassung erforderlich. Das Risiko für eine Wechselwirkung ist geringer bei einem zeitlichen Abstand von zwei Stunden zwischen den Einnahmen.
		Simvastatin	Die Kombination wird nicht empfohlen, da ein Wirkungsverlust wahrscheinlich ist. Engmaschige Überwachung wird empfohlen und ggf. ist eine Dosiserhöhung erforderlich.
Antimykotika zur systemischen Anwendung	Azol-Antimykotika	Azol-Antimykotika zählen zu den starken CYP3A4-Inhibitoren. Daher ist auch bei Nichtnennung von Wechselwirkungen in den Fachinformationen davon auszugehen, dass eine deutliche Wechselwirkung mit den Statinen besteht, die über CYP3A4 abgebaut werden. In einigen Quellen wird Fluconazol und Isavuconazol „nur“ als mittelstarker CYP3A4-Inhibitor gewertet (es liegt formal keine Kontraindikation vor und es fehlt eine konkrete Dosisanpassung, daher erfolgte die Listung dieser Azole in Tabelle 2).	
		Atorvastatin	Kontraindiziert: Ketoconazol und Posaconazol Falls eine Komedikation von Atorvastatin mit Itraconazol oder Voriconazol notwendig ist, wird eine niedrigere Initial- und Erhaltungsdosis von Atorvastatin und eine klinische Überwachung empfohlen. Wenn möglich, sollten alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden. ABDADatenbank: In Erweiterung zu den Kontraindikationen der Fachinformation wird auch Itraconazol als kontraindiziert eingestuft. Die gemeinsame Gabe von Atorvastatin mit Voriconazol, Fluconazol und Isavuconazol ist laut ABDADatenbank zu vermeiden.
		Fluvastatin	ABDADatenbank: Die gemeinsame Gabe von Atorvastatin mit Fluconazol ist zu vermeiden.
		Lovastatin	Kontraindiziert: Itraconazol und Ketoconazol ABDADatenbank: In Erweiterung zu den Kontraindikationen der Fachinformation werden auch Posaconazol und Voriconazol als kontraindiziert eingestuft. Die gemeinsame Gabe von Atorvastatin mit Fluconazol ist zu vermeiden

		Rosuvastatin	Eine reduzierte Dosis von Rosuvastatin sollte bei Gabe von Itraconazol in Betracht gezogen werden und bei Erhöhung der Dosis auf über 20mg Rosuvastatin pro Tag ist Vorsicht geboten.
		Simvastatin	Kontraindiziert: Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol ABDADatenbank: Die gemeinsame Gabe von Atorvastatin mit Fluconazol ist zu vermeiden.
Beispiele ausgewählter antiviraler Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen	Die angegebenen Interaktionen entsprechen denen in der jeweiligen Fachinformation der Statine genannten Wechselwirkungen. Bitte beachten Sie, dass weitere Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Deutschland im Handel sind. Diese Wirkstoffe können auch ein Risiko für Wechselwirkungen darstellen und daher Dosisanpassung benötigen oder kontraindiziert sein.		
	Elbasvir/Grazoprevir oder Grazoprevir Monotherapie	Atorvastatin	Eine Dosis von 20 mg Atorvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Fluvastatin	Eine Dosis von 20 mg Fluvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Lovastatin	Eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Rosuvastatin	Die Therapie sollte mit 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Eine Dosis von 10 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Simvastatin	Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
	Glecaprevir/Pibrentasvir	Atorvastatin	Kontraindiziert
		Lovastatin	Eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden
		Pitavastatin	Eine niedrigere Anfangsdosis von Pitavastatin und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
		Pravastatin	Eine Dosis von 20 mg Pravastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Rosuvastatin	Eine Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Simvastatin	Kontraindiziert
	Ledipasvir/Sofosbuvir	Rosuvastatin	Kontraindiziert
		Alle Statine außer Rosuvastatin	Eine Dosisreduktion des Statins sollte in Betracht gezogen werden und eine sorgfältige Überwachung erfolgen.
	Sofosbuvir/Velpatasvir	Rosuvastatin	Eine Dosis von 10 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Atorvastatin	Eine Dosis von 20 mg Atorvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Pravastatin	Eine Dosis von 40 mg Pravastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Rosuvastatin	Kontraindiziert
		Fluvastatin	Die Auswirkungen auf Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin und Simvastatin wurden nicht untersucht. Wechselwirkungen zwischen diesen Statinen und der Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir sind nicht auszuschließen, daher wird die Kombination laut Fachinformation nicht empfohlen.
		Lovastatin	
		Pitavastatin	
		Simvastatin	
Beispiele ausgewählter	Die angegebenen Interaktionen entsprechen denen in der jeweiligen Fachinformation der Statine genannten Wechselwirkungen. Bitte beachten Sie, dass weitere Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Deutschland im Handel sind. Diese Wirkstoffe können auch ein Risiko für		

antiviraler Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen	Wechselwirkungen darstellen und daher Dosisanpassung benötigen oder kontraindiziert sein. Es bietet sich an, die Wechselwirkungen der HIV-Therapeutika mit Statinen durch spezialisierte Datenbanken zu überprüfen. Eine mögliche Datenbank ist Liverpool HIV Interactions (https://hiv-druginteractions.org/checker).		
	Alle HIV-Proteaseinhibitoren	Simvastatin	Kontraindiziert
		Lovastatin	Kontraindiziert
	Atazanavir	Atorvastatin	Die Kombination wird nicht empfohlen. Wenn eine Kombination unvermeidbar ist, sollte die niedrigste mögliche Dosis von Atorvastatin unter Kontrolle angewendet werden.
		Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 10 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
	Cobicistat	Lovastatin	Kontraindiziert
		Simvastatin	Kontraindiziert
	Darunavir/Ritonavir	Atorvastatin	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine niedrigere Erhaltungsdosis und eine Anfangsdosis von 10 mg Atorvastatin pro Tag empfohlen. Bei höheren Dosen als 40 mg Atorvastatin pro Tag wird eine klinische Überwachung empfohlen.
		Pravastatin	Es wird empfohlen mit der geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und unter klinischer Kontrolle aufzutitrieren.
		Rosuvastatin	Es wird empfohlen mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und unter klinischer Kontrolle aufzutitrieren. Bei Erhöhung der Dosis auf über 20 mg Rosuvastatin pro Tag ist Vorsicht geboten.
	Fosamprenavir	Atorvastatin	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Atorvastatin empfohlen. Höhere Dosen als 20 mg Atorvastatin pro Tag sollten nicht angewendet werden.
	Fosamprenavir/Ritonavir	Atorvastatin	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Atorvastatin empfohlen. Es sollte keine höhere Dosis als 20 mg Atorvastatin pro Tag gegeben werden.
	Lopinavir/Ritonavir	Atorvastatin	Falls eine Komedikation notwendig ist, wird eine niedrigere Erhaltungsdosis von Atorvastatin empfohlen. Bei einer höheren Dosis als 20 mg Atorvastatin pro Tag wird eine klinische Überwachung empfohlen.
		Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden.Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 20 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.

	Ritonavir	Atorvastatin	Es wird empfohlen mit der geringstmöglichen Dosis von Atorvastatin zu beginnen und unter klinischer Kontrolle aufzutitrieren.
		Rosuvastatin	Es wird empfohlen mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und unter klinischer Kontrolle aufzutitrieren.
	Tipranavir	Atorvastatin	Falls eine Komedikation notwendig ist, sollte eine Dosis von 10 mg Atorvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
		Rosuvastatin	Eine reduzierte Dosis von Rosuvastatin sollte in Betracht gezogen werden und bei Erhöhung der Dosis auf über 20 mg Rosuvastatin pro Tag ist Vorsicht geboten.
Andere antivirale Mittel	Letermovir	Lovastatin wird in der Fachinformation von Letermovir nicht explizit aufgeführt. Da Lovastatin durch das CYP-System metabolisiert wird und Letermovir als moderater CYP-Inhibitor agiert, ist auch hier von einer Wechselwirkung auszugehen.	
		Atorvastatin	Eine Dosis sollte 20 mg Atorvastatin pro Tag nicht überschreiten.
		Pitavastatin	Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
		Rosuvastatin	
		Simvastatin	
		Fluvastatin	Eine Dosisreduktion soll erwogen werden und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
		Pravastatin	Eine Dosisreduktion soll erwogen werden und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
	Fostemsavir	Alle Statine außer Lovastatin	Eine niedrigere Initialdosis des Statins sollte erwogen werden, sowie eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen erfolgen.
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel			
Immunsuppressiva	Ciclosporin	Atorvastatin	Soweit möglich sollte die Kombination vermieden werden. Falls eine Komedikation notwendig ist, sollten 10 mg Atorvastatin pro Tag nicht überschritten werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen.
		Fluvastatin	Anfangs- und Erhaltungsdosis von Fluvastatin sollte so niedrig wie möglich sein.
		Lovastatin	Eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Pitavastatin	Kontraindiziert
		Pravastatin	Die Behandlung sollte mit 20 mg Pravastatin pro Tag begonnen werden. Eine Dosissteigerung bis auf 40 mg Pravastatin pro Tag sollte unter Vorsicht erfolgen.
		Rosuvastatin	Kontraindiziert
		Simvastatin	Kontraindiziert

	Danicopan	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 20 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden
	Leflunomid	Rosuvastatin	Eine Dosis von 10mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Atorvastatin	Eine Dosisreduktion des Statins sollte in Betracht gezogen werden und eine Überwachung erfolgen.
		Fluvastatin	
		Pitavastatin	
		Pravastatin	
		Simvastatin	
	Teriflunomid	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Für Rosuvastatin wird bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Teriflunomid eine Dosisreduktion des Rosuvastatins um 50 % empfohlen.
Proteinkinase-inhibitoren	Capmatinib	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen.
	Idelalisib	Atorvastatin	Eine niedrigere Initialdosis des Atorvastatins sollte in Betracht gezogen werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
		Lovastatin	Die Kombination von Lovastatin und Idelalisib sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollten anderen Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber CYP3A4-Hemmung sind.
		Simvastatin	Die Kombination von Simvastatin und Idelalisib sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollten anderen Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber CYP3A4-Hemmung sind.
	Lazertinib	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 20 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
	Midostaurin	Atorvastatin	Eine Dosisanpassung soll erwogen werden.
		Rosuvastatin	Eine Dosisanpassung soll erwogen werden.

	Momelotinib	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 10 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
	Pirtobrutinib	Rosuvastatin	Eine reduzierte Dosis von Rosuvastatin sollte in Betracht gezogen werden und bei Erhöhung der Dosis auf über 20 mg Rosuvastatin pro Tag ist Vorsicht geboten. werden
	Ribociclib	Lovastatin	Die Anwendung sollte vermieden werden.
		Simvastatin	Die Anwendung sollte vermieden werden.
Blut und blutbildende Organe			
Antithrombotische Mittel	Clopidogrel	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 20 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
	Cumarinderivate (Phenprocoumon, Warfarin)	Alle Statine	Bei der gleichzeitigen Behandlung mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kann die Prothrombinzeit bei einigen Patienten verlängert sein. Bei Patienten, die mit diesen Antikoagulanzien behandelt werden, sollte die Prothrombinzeit vor Therapiebeginn mit Statinen und danach in kürzeren Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarinderivaten üblich sind. Das gleiche Vorgehen wird bei einer eventuell notwendigen Dosisänderung von Statinen empfohlen.
	Ticagrelor	Lovastatin	Eine Dosis von mehr als 40 mg Lovastatin pro Tag wird nicht empfohlen.
		Simvastatin	Eine Dosis von mehr als 40 mg Simvastatin pro Tag wird nicht empfohlen.
Antianämika	Roxadustat	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 10 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.

	Vadadustat	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Eine Rosuvastatin-Dosis von mehr als 10 mg pro Tag soll nicht überschritten werden und eine Überwachung der Patienten soll erfolgen.
		Simvastatin	Eine Simvastatin-Dosis von mehr als 20 mg pro Tag soll nicht überschritten werden und eine Überwachung der Patienten soll erfolgen.
Antihämorrhagika	Eltrombopag	Alle Statine außer Rosuvastatin	Eine reduzierte Dosis der Statine sollte in Betracht gezogen werden und eine sorgfältige Überwachung auf Statin-Nebenwirkungen durchgeführt werden.
		Rosuvastatin	Eine reduzierte Dosis von Rosuvastatin sollte in Betracht gezogen werden und bei Erhöhung der Dosis auf über 20 mg Rosuvastatin pro Tag ist Vorsicht geboten.
	Fostamatinib	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 20 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
Endokrine Therapie			
Antiandrogene	Darolutamid	Rosuvastatin	Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine therapeutische Alternative verfügbar. Es sollte eine andere Begleitmedikation mit schwächerer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
Kardiovaskuläres System			
Calciumkanalblocker	Amlodipin	Simvastatin	Die Kombination von Simvastatin mit Amlodipin in einer höheren Dosis als 20 mg Simvastatin pro Tag sollte vermieden werden.
	Diltiazem	Lovastatin	Die Kombination sollte vermieden werden und es sollte ein Statin eingesetzt werden, das nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird.
		Simvastatin	Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
	Verapamil	Atorvastatin	Eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin sollte erwogen werden und eine entsprechende klinische Kontrolle wird empfohlen. Eine Therapie sollte mit der geringsten möglichen Dosis von Atorvastatin begonnen werden.

		Lovastatin	Eine niedrigere Maximaldosis von Lovastatin sollte erwogen werden und eine Therapie mit der geringsten möglichen Dosis von Lovastatin begonnen werden. Eine Dosis von 40 mg Lovastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Simvastatin	Eine niedrigere Maximaldosis von Simvastatin sollte erwogen werden und eine Therapie mit der geringsten möglichen Dosis begonnen werden. Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
Herztherapie	Amiodaron	Atorvastatin	Es sollte eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin erwogen werden und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen (bei Behandlungsbeginn und Dosisanpassung).
		Lovastatin	Eine Dosis von 40 mg Lovastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Simvastatin	Die Kombination von Amiodaron mit Simvastatin in einer höheren Dosis als 20 mg Simvastatin pro Tag sollte vermieden werden.
	Digoxin/Metildigoxin/β-Acetyldigoxin	Atorvastatin	Die kombinierte Einnahme von Atorvastatin und Digoxin kann dazu führen, dass die Digoxin-Exposition ansteigt. Auf Symptome einer Glykosidtoxizität soll geachtet werden und ggf. die Digoxin-Serum-Spiegel kontrolliert werden.
	Dronedaron	Alle Statine außer Rosuvastatin	Eine niedrigere Initial- und Maximaldosis des Statins sollte erwogen werden.
		Rosuvastatin	Eine reduzierte Dosis von Rosuvastatin sollte in Betracht gezogen werden und bei Erhöhung der Dosis auf über 20 mg Rosuvastatin pro Tag ist Vorsicht geboten.
	Ranolazin	Atorvastatin	Eine niedrigere Initial- und Maximaldosis von Atorvastatin sollte erwogen werden.
		Lovastatin	Eine niedrigere Initial- und Maximaldosis von Lovastatin sollte erwogen werden.
		Simvastatin	Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	Bempedoinsäure	Simvastatin	Eine Dosis von mehr als 40 mg Simvastatin pro Tag ist kontraindiziert.
	Ezetimib	Rosuvastatin	Eine reduzierte Dosis von Rosuvastatin sollte in Betracht gezogen werden und bei Erhöhung der Dosis auf über 20 mg Rosuvastatin pro Tag ist Vorsicht geboten.
	Die Fachinformationen geben auch bei den anderen Statinen den Hinweis, dass Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Anwendung von Fibraten sorgfältig abgewogen werden muss und derartige Kombinationen nur mit Vorsicht angewendet werden sollten. Für konkrete Therapieschemata siehe z.B. (299) oder entsprechende deutsche Leitlinien.		
	Fenofibrat (oder Fenofibrinsäure)	Atorvastatin	Es werden eine niedrigere Initialdosis von Atorvastatin und eine klinische Überwachung empfohlen.
		Lovastatin	Eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Pravastatin	Die Kombination sollte vermieden werden. Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, muss eine sorgfältige klinische Überwachung und Kontrolle der CK-Spiegel erfolgen.
		Rosuvastatin	Eine Dosis von 40 mg Rosuvastatin pro Tag ist kontraindiziert. Behandlungen sollten mit einer 5 mg Dosis Rosuvastatin pro Tag begonnen werden.

	Gemfibrozil	Atorvastatin	Es wird eine niedrigere Initialdosis von Atorvastatin und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
		Lovastatin	Eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Pravastatin	Die Kombination sollte vermieden werden. Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, muss eine sorgfältige klinische Überwachung und Kontrolle der CK-Spiegel erfolgen.
		Rosuvastatin	Eine Kombination ist akzeptabel, wenn dies klinisch indiziert ist und Fenofibrat (oder Fenofibrinsäure) keine Option ist. Behandlungen sollten mit einer 5 mg Dosis Rosuvastatin einmal täglich beginnen. Eine maximale Dosis von 20 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden. Eine Dosis von 40 mg Rosuvastatin pro Tag ist kontraindiziert.
		Simvastatin	Kontraindiziert
	Bezafibrat	ABDADatenbank listet für alle Statine eine Kontraindikation mit Bezafibrat auf. Diese Kontraindikation ist analog zu den Informationen der Fachinformation (s. untenstehende Statine) ggf. dosisabhängig. *Anmerkung: Laut Fachinformation liegt diese Kontraindikation bei Atorvastatin, Fluvastatin und Pitavastatin allerdings nicht vor.*	
		Lovastatin	Eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
		Rosuvastatin	Eine Dosis von 40 mg Rosuvastatin pro Tag ist kontraindiziert. Behandlungen sollten mit einer 5 mg Dosis Rosuvastatin pro Tag beginnen.
		Pravastatin	Die Kombination sollte vermieden werden. Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, muss eine sorgfältige klinische Überwachung und Kontrolle der CK-Spiegel erfolgen.
		Simvastatin	Es sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden.
Muskel – und Skelettsystem			
Gichtmittel	Febuxostat	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 20 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.
Nervensystem			
Antiepileptika	Stiripentol	Alle Statine	Die Kombination ist zu vermeiden, wenn sie nicht absolut notwendig ist. Falls die Kombination nicht vermeidbar ist, sollte eine Dosisanpassung erwogen werden.
Antiparkinsonmittel	Safinamid	Rosuvastatin	Eine reduzierte Dosis von Rosuvastatin sollte in Betracht gezogen werden und bei Erhöhung der Dosis auf über 20 mg Rosuvastatin pro Tag ist Vorsicht geboten.
Andere Mittel für das Nervensystem	Tafamidis	Rosuvastatin	Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg Rosuvastatin pro Tag begonnen werden. Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte so angepasst werden, dass die erwartete

			Bioverfügbarkeit von Rosuvastatin die einer 40 mg Tagesdosis von Rosuvastatin voraussichtlich nicht überschreitet. Die erwartete Bioverfügbarkeit ist der Fachinformation zu entnehmen. ABDADatenbank: Eine Dosis von 20 mg Rosuvastatin pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Tabelle 24: Weitere Wirkstoffkombinationen zwischen Statinen und Komedikation mit einem gesteigertem Risiko für eine erhöhte Statinexposition/muskelbezogene Toxizität (Quellen: Fachinformation)

Statin	Komedikation
Atorvastatin	Azithromycin, Bezafibrat, Bempedoinsäure, Cilostazol, Colchicin, Darolutamid, Danicopan, Diltiazem, Delavirdin/Stiripentol, Elacestrant, Ezetimib*, Fluconazol, Imatinib, Isavuconazol, Lenalidomid, Momelotinib, Nelfinavir, Nilotinib, Olaparib, Osimertinib, Palbociclib, Pirtobrutinib, Roxadustat, Roxithromycin, Sacubitril, Safinamid, Sotorasib, Teriflunomid, Ticagrelor, Vadadustat, Vemurafenib, Venetoclax
Fluvastatin	Atazanavir,Bempedoinsäure, Bezafibrat, Colchicin, Colestyramin/Colestipol, Darolutamid, Fenofibrat, Fluconazol, Gemfibrozil, Glecaprevir/Pibrentasvir, Glibenclamid, Lenalidomid, Olaparib, Palbociclib, Roxadustat, Roxithromycin, Sacubitril, Sofosbuvir/Velpatasvir, Teriflunomid, Vadadustat, Venetoclax
Lovastatin	Azithromycin, Bempedoinsäure, Cilostazol, Colchicin, Darolutamid, Elacestrant, Fluconazol, Imatinib, Isavuconazol, Lenalidomid, Nilotinib, Olaparib, Palbociclib, Roxadustat, Roxithromycin, Sacubitril, Sofosbuvir/Velpatasvir
Pitavastatin	Bempedoinsäure, Bezafibrat, Colchicin, Darolutamid, Elacestrant, Fenofibrat, Gemfibrozil, HIV-Proteaseinhibitoren, Lenalidomid, Olaparib, Palbociclib, Ribociclib, Rifampicin, Roxadustat, Sacubitril, Safinamid, Sofosbuvir/Velpatasvir, Teriflunomid, Vadadustat, Venetoclax
Pravastatin	Atazanavir, Bempedoinsäure, Colchicin, Colestyramin/Colestipol, Darolutamid, Laropiprant, Lenalidomid, Makrolidantibiotika, Olaparib, Palbociclib, Ribociclib, Roxadustat, Sacubitril, Safinamid, Teriflunomid, Venetoclax
Rosuvastatin	Antazida, Azol-Antimykotika, Bempedoinsäure, Colchicin, Elacestrant, HIV-Proteaseinhibitoren, Isavuconazol, Lenalidomid, Makrolidantibiotika, Momelotinib, Olaparib, Osimertinib, Palbociclib, Ribociclib, Sacubitril, Safinamid, Sotorasib, Ticagrelor, Vemurafenib, Venetoclax
Simvastatin	Cilostazol, Colchicin, Danicopan, Darolutamid, Elacestrant, Fenofibrat, Fluconazol, Imatinib, Isavuconazol, Lenalidomid, Momelotinib, Nilotinib, Olaparib, Osimertinib, Palbociclib, Pirtobrutinib, Roxadustat, Roxithromycin, Sacubitril, Safinamid, Sotorasib, Sofosbuvir/Velpatasvir, Teriflunomid, Vemurafenib, Venetoclax

*Die Fachinformation warnt vor einem erhöhten Myopathierisiko, es gibt in Deutschland jedoch ein zugelassenes Fertigarzneimittel, in welchem die Wirkstoffe Ezetimib und Atorvastatin in Kombination vorleigen (Ezeatorva HEXAL)

Übersichten für örtliche Angebote der Prävention und Gesundheitsförderung

Ärztliche Präventionsempfehlung
Die Zentrale Prüfstelle Prävention der gesetzlichen Krankenversicherungsträger bietet eine Übersicht zu lokalen und auch digitalen Angeboten in den Bereichen Bewegung, Entspannung/Stressmanagement, Ernährung, Umgang mit Suchtmitteln der verhaltensorientierten Primärprävention zur Verfügung: https://portal.zentrale-pruefstelle-praevention.de/portfolio/svlfg/suche

Präventionssport
Sportvereine werden vor dem Hintergrund des Präventionsgesetzes als Support-Setting im Bereich der außerbetrieblichen Gesundheitsförderung betrachtet. Im Rahmen einer gemeinsamen Initiative“ der Bundesärztekammer und des Deutschen Olympischen Sportbundes (DOSB) ist eine online recherchierbare Bewegungslandkarte (BeLa) für Deutschland entstanden. Vereine können ihre Bewegungsangebote nach den Kriterien des DOSB-Qualitätssiegels „Sport pro Gesundheit“ und/oder der Zentralen Prüfstelle Prävention der GKV („Deutscher Standard Prävention“) prüfen und ausweisen lassen. Zudem werden, in Kooperation mit dem Deutschen Behindertensportverband, zertifizierte Rehasportgruppen (s.u.) in der BeLa angezeigt: https://bewegungslandkarte.de/

Gesundheitsförderung in der Kommune
Das Gesunde-Städte-Netzwerk bietet eine Landkarte für Deutschland, in welcher die Mitgliedskommunen (ggf. auch Stadtteile, Landkreise oder sog. Gesundheitsregionen) und dortige Ansprechstellen für weitere Auskünfte recherchiert werden können:
https://gesunde-staedte-netzwerk.de/das-netzwerk/

Rehasport
Für die Qualitätssicherung von Angeboten des Rehabilitationssports ist der Deutsche Behindertensportverband (DBS) zuständig. Die örtlichen Rehasportgruppen aus den meisten Landesverbänden können über folgendes Portal recherchiert werden:
https://reha-sportsuche.de/

Präventionsleistungen der Rentenversicherung
Informationen zum Programmablauf des RV Fit, Anbieter insbesondere für die berufsbegleitende wohnortnahe Trainingsphase und das Antragsformular für Versicherte finden sich unter:
https://www.rv-fit.de/

Medizinische Rehabilitation
Die Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) e.V. als Zusammenschluss der gesetzlichen Rehabilitationsträger betreibt ein online-Verzeichnis medizinischer Reha-Einrichtungen. Es umfasst Anbieter ambulanter und stationärer medizinischer Rehabilitation und kann nach Stichworten (Krankheitsbildern) durchsucht oder z.B. nach Postleitzahlen (Umkreissuche) oder Indikationsbereichen gefiltert werden:
https://www.reha-einrichtungsverzeichnis.de/

Gesundheitsbildung an Volkshochschulen

Der Deutsche Volkshochschulverband betrachtet sich als Partner in der Gesundheitsförderung und bundesweit als größten Anbieter von Gesundheitsbildung. Rund ein Drittel der vhs-Teilnehmenden besuchen Kurse im Bereich Gesundheit. Die Programme der Volkshochschulen vor Ort können über den vhs-Kursfinder gesucht werden: https://www.volkshochschule.de/index.php