

Nicht aktualisiert

Hausärztliche Leitlinie Fettstoffwechselstörung – Dyslipidämie

Bewertung und Therapie

Konsentierung Version 3.00
01. März 2006

Revision bis spätestens
März 2009

Version 3.12 vom 06.06.2006

W. Bergert
M. Braun
D. Conrad
K. Ehrental
J. Feßler
J. Gross
K. Gundermann
H. Hesse
U. Hüttner
B. Kluthe
W. LangHeinrich
A. Liesenfeld
E. Luther
R. Pchalek
J. Seffrin
A. Sterzing
H.-J. Wolfring
U. Zimmermann

- 02** Kontext und Kooperation
- 03** Verantwortlichkeit
- 04** Dyslipidämie
 - Zielsetzung der Leitlinie
 - Definition und Ursachen
 - Stellenwert der Dyslipidämie als Risikofaktor
- 05 Hausärztliche Schlüsselfragen
- 06** Risikoabschätzung
 - Schrittweises Vorgehen in der Praxis
- 08** Therapie der Dyslipidämie
 - Therapieschritte
- 09 Arzneimittelauswahl
- 10 Substanzklassen
- 11 Hinweise zur Statintherapie
 - Compliance/Adhärenz
 - Dauer der Behandlung
- 12 Behandlung im Alter
 - Risikoabschätzung im Alter
- 13 Nichtmedikamentöse Maßnahmen
 - Medikamentöse Maßnahmen
- 14 Statine: Kontraindikationen
 - Myopathien/Rhabdomyolyse
- 15 Statine: Nebenwirkungen
 - Statine: Wechselwirkungen
- 16 Verlaufskontrolle und Schnittstellen
 - Multimorbidität
 - Fazit
 - Implementierung und Qualitätsindikatoren
- 17** Flussdiagramm
 - Das Vorgehen im übersichtlichen Ablaufschema
- 18** Zusammenfassung
- 19** Literatur
 - Zur Erarbeitung herangezogene Leitlinien
 - 20 Zitierte Literatur
- 22** Anhang Risikoabschätzung
 - PROCAM Risiko-Score
- 23 BeispielpatientIn
- 24 Riskchart Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin
- 25 Riskchart Gesamt-Cholesterin
- 26** Anhang Maßnahmen zur Lebensstiländerung
 - Körperliche Bewegung
- 27** Anhang Studienübersicht
- 29** Statistik
 - Übersicht über Risikomaße und statistische Kenngrößen
- 31** Evidenzkategorien
 - Evidenzstärke der Studien
 - Stufen der Empfehlung
- 32** Multimorbidität
 - Empfehlung bei Multimorbidität
- 33** Informationen zur Leitliniengruppe Hessen
- 35** Disclaimer und Internetadressen



Bisher veröffentlichte Leitlinien

➤ Fettstoffwechselstörung

Antikoagulation
Asthma bronchiale und COPD
Chronische Herzinsuffizienz
Diabetes mellitus Typ 2
Geriatric Teil 1: Allgemeine Geriatrie
Geriatric Teil 2: Spezielle Geriatrie
Hausärztliche Gesprächsführung
Hypertonie
Palliativversorgung
Psychosomatik
Schmerz
Stabile Angina pectoris
Venöse Thromboembolien

Die Leitliniengruppe Hessen ist daran interessiert, Rückmeldungen und Anregungen von Kollegen und Kolleginnen zur Anwendung der Leitlinie in der Praxis zu erhalten. Bitte teilen Sie Ihre Meinung und Vorschläge der PMV forschungsguppe mit. Vielen Dank.

PMV forschungsguppe
Stichwort »Leitlinien«
Herderstraße 52-54
50931 Köln
Fax: 0221-478-6766
Email: pmv@uk-koeln.de
<http://www.pmvforschungsguppe.de>

Die **Leitliniengruppe Hessen** wurde 1998 mit dem Ziel gegründet, hausärztliche Leitlinien zu ausgewählten Themen der Pharmakotherapie für die Arbeit in Pharmakotherapiezentren zu erstellen. Die hausärztlichen Qualitätszirkel »Pharmakotherapie« gehören zu einem Programm der KV Hessen zur Qualitätssicherung. Die Verantwortung für die Inhalte der Leitlinie liegt bei der Leitliniengruppe.

Die Pharmakotherapiezentren und die Leitlinienarbeit werden von der **KV Hessen** ohne inhaltliche Einflussnahme und ohne Verantwortung für die Inhalte gefördert.

Die Moderation der Leitliniensitzungen, die wissenschaftliche Begleitung und Konzeption hausärztlicher Leitlinienerarbeitung sowie die Evaluation erfolgt durch die **PMV forschungsguppe**, Universität zu Köln.

Ein Training in Methoden der Evidenzbasierung und Unterstützung in der Strukturierung der Leitlinien erfolgte durch das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin** (ÄZQ, Berlin). Im Rahmen eines BMGS-Projektes wurde (bis 5/2003) das Gesamtprojekt vom ÄZQ begleitet und mitevaluert. Die erarbeiteten Leitlinien werden über das ÄZQ [www.leitlinien.de] und die PMV forschungsguppe regelmäßig im Internet veröffentlicht.

- Zusammensetzung
- Unabhängigkeit
- Ziele und Arbeitsweise

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Mitglieder der »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« sind praktizierende Hausärzte aus dem Bereich der KV Hessen und seit z. T. mehr als 10 Jahren als Moderatoren hausärztlicher Pharmakotherapie zirkel tätig. Sie entwickeln zu ausgewählten hausärztlich relevanten Indikationsgebieten Leitlinien. Die Leitlinien sind Bestandteil des Projektes »Hausärztliche Qualitätszirkel Pharmakotherapie«. Sie dienen gleichermaßen der Schulung der Moderatoren wie der Teilnehmer der Pharmakotherapie zirkel. Die Leitlinien werden in gedruckter Form (KVH aktuell Pharmakotherapie) und im Internet [www.leitlinien.de, www.pmvforschungsgruppe.de] veröffentlicht.

Unabhängigkeit

Die inhaltliche Arbeit der Leitliniengruppe geschieht selbstständig und ohne äußere Einflussnahme. Die Mitglieder der Leitliniengruppe Hessen sind ehrenamtlich mit Vergütung ihrer Spesen durch die KV Hessen tätig. Die KV Hessen entsendet weder Mitglieder in die Leitliniengruppe, noch werden ihnen Leitlinien vor der Veröffentlichung vorgelegt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten der »Hausärztlichen Leitliniengruppe Hessen« zu irgendwelchen weiteren Einrichtungen oder anderen Interessenten.

Ziele und Arbeitsweise

Die Leitliniengruppe Hessen versteht die Leitlinien als **Orientierungs- und Entscheidungshilfen** für die Versorgungsaufgaben des Hausarztes. Die Leitlinien enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für **typische Beschwerdebilder und Behandlungssituationen** – für den »Normalfall«. Patienten, die Besonderheiten aufweisen, müssen bedarfsgerecht nach ihren individuellen Gegebenheiten behandelt werden. Die Empfehlungen werden – so weit möglich – durch Studien und mit Evidenzgraden (s. u.) versehen. Besonderen Wert legt die Leitliniengruppe auf nichtmedikamentöse und patientenaktivierende Maßnahmen. Deren niedrigere Evidenzbewertung bedeutet nicht, dass sie weniger relevant sind, sondern zeigt nur, dass sich diese Maßnahmen weniger für die Standarduntersuchungsmethoden der evidenzbasierten Medizin (wie randomisierte klinische Studien, doppelblind) eignen und dass es schwierig ist, für diese Untersuchungen Sponsoren zu gewinnen. Die in den Leitlinien formulierten Grundsätze beruhen auf einer sorgfältig durchgeführten Leitlinien- und Literaturrecherche [41]. Bestehen bereits evidenzbasierte Leitlinien zur Thematik, werden die für die hausärztliche Pharmakotherapie wichtigen Empfehlungen übernommen. Soweit entsprechende Untersuchungen fehlen, werden aufgrund von therapeutischen Erfahrungen der praktizierenden Hausärzte im Konsens verabschiedete Empfehlungen gegeben. Zu einzelnen Fragen werden Expertenmeinungen eingeholt. Erst dieses pragmatische Vorgehen ermöglicht eine Leitlinienarbeit durch Hausärzte und schont die knappen Ressourcen. Die Leitliniengruppe beschreibt ihre Arbeitsweise in einem allgemeinen Leitlinienreport und erstellt außerdem zu jeder Leitlinie einen spezifischen Report.

- Zielsetzung der Leitlinie
- Definition und Ursachen
- Stellenwert der Dyslipidämie als Risikofaktor

Zielsetzung der Leitlinie

Die Leitlinie will für Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten eine Hilfestellung für das Management veränderter Blutfettwerte geben. Ein hoher Stellenwert kommt in der Leitlinie den nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Beeinflussung veränderter Lipoproteinwerte zu. Die Leitlinie will außerdem zu einer Optimierung der Indikationsstellung für eine medikamentöse Therapie beitragen. Hierzu wurde die traditionelle Einteilung in Primär- und Sekundärprävention zugunsten einer Einschätzung des Gesamtrisikos des Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse aufgegeben [21]. Anhand der Leitlinie können in Abhängigkeit von diesem Gesamtrisiko individuelle Therapiestrategien entwickelt werden.

Die Leitlinie behandelt nicht die Therapie der familiären Hypercholesterinämie, da diese Behandlung keine primärärztliche Aufgabe ist.

Was versteht man unter Fettstoffwechselstörung – Dyslipidämie?

Dyslipidämie ist ein Oberbegriff für Verschiebungen beim Lipoproteintransport und Fettmetabolismus. Dabei kommt es zu Abweichungen von LDL-C, HDL-C und Triglyceriden von den Normwerten (s. u.), die geschlechts- und altersabhängig bewertet werden. Ursachen der Dyslipidämie sind neben genetischen Faktoren (primäre Formen) Lebensstil, Folgen anderer Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom) und Arzneimittelanwendungen (z. B. Kortikosteroide, Thiazide, Antikonzeptiva).

Verwandt: Dyslipoproteinämie, Hyperlipidämie, Hyperlipoproteinämie

Stellenwert der Dyslipidämie als Risikofaktor

Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Herz-Kreislauferkrankungen und hohen Serumcholesterinwerten. Diese bzw. die Höhe der HDL- und LDL-Werte stellen jedoch nur **einen von mehreren Risikofaktoren** dar. Die Bedeutung der außer der Norm liegenden Cholesterinwerte eines Patienten sind deshalb immer im Kontext weiterer vorliegender Risiken für Herz-Kreislauferkrankungen zu beurteilen und zu bewerten. Hierzu zählen neben dem Alter und Geschlecht des Patienten vor allem Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes mellitus (s. metabolisches Syndrom: Bauchumfang, Triglyceride, Blutdruck, Nüchternblutzucker und HDL-C), aber auch Bewegungsmangel, Alkohol- und Nikotinmissbrauch sowie eine familiäre Disposition.

Bei erhöhten Triglyceridwerten sollte primär an nahrungsbedingte Ursachen, Diabetes mellitus und/oder an erhöhten Alkoholkonsum gedacht werden. Die Werte sind stark ernährungsabhängig und werden am effektivsten durch eine Umstellung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten beeinflusst [3].

Studien [19], insbesondere aber die Erfahrungen aus der Arbeit in Pharmakotherapiezentren zeigen Probleme in der hausärztlichen Versorgung beim Einsatz von Lipidsenkern auf. In den letzten Jahren erfolgte zwar ein Trendwechsel in dem Einsatz von Statinen, aber dennoch besteht weiterhin ein/eine:

- Fehlender Einsatz von Risiko-Scores.
- Zu häufiger Einsatz der Lipidsenker bei Patienten mit geringem statistischem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis.
- Unzureichender Einsatz der lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. bei Patienten mit bestehenden Gefäßerkrankungen.
- Unterschätzung des Risikos bei Patienten mit metabolischem Syndrom, bei denen häufig schon bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus eine Arteriosklerose besteht. Diese Patienten sind besonders gefährdet.
- Fehlende Therapiekontrolle: Hier wird häufig nicht beachtet, dass ein **Nutzen** nur bei einer **konsequenten Einnahme über mehrere Jahre** belegt ist.
- Unzureichende Durchführung einer medikamentösen Therapie mit Statinen im Sinne zu kurz und in zu niedriger Dosierung [15].

Dem Hausarzt stellen sich **vor** einer Therapie also folgende Fragen:

- Wie sieht das Risikoprofil des Patienten aus? Bestehen Übergewicht, Bewegungsmangel, Alkohol- oder Nikotinmissbrauch?
- Sind Begleiterkrankungen, die ein kardiovaskuläres Risiko bergen, adäquat behandelt?
- Welches Risiko haben Diabetiker? Bestehen neben dem Diabetes noch weitere Risikofaktoren? Welche Diabetiker sollten zusätzlich mit Statinen therapiert werden?
- Welche nichtmedikamentösen Maßnahmen können empfohlen werden? Wie kann der Patient in der Umstellung seiner Lebensweise motiviert und unterstützt werden?
- Gibt es einen Schwellenwert für LDL-Cholesterin, ab dem behandelt werden sollte? Welche Werte sind in der Behandlung anzustreben?
- Welche lipidsenkenden Wirkstoffe sollen eingesetzt werden? Für welche Arzneimittel liegen Endpunktstudien vor?
- Wie kann die Compliance sowohl in Bezug auf die nichtmedikamentösen wie auch auf die arzneimittelbezogenen Maßnahmen gefördert werden?
- Profitieren alle Altersgruppen gleichermaßen von der Therapie? Können die Studienergebnisse auf die eigenen Patienten übertragen werden?
- Ist der Patient in der Lage, eine langjährige medikamentöse Therapie mitzutragen?

1. Schritt

Fallen lediglich erhöhte Cholesterinwerte auf (z. B. bei einer Gesundheitsuntersuchung oder Messung in der Apotheke), sollten zuerst die Werte nach standardisierter Methode kurzfristig nochmals wiederholt werden. Um falsch positive Werte beim Gesamtlipoproteinstatus zu vermeiden, sollte die Blutentnahme nach 9 - 12 stündiger Nahrungskarenz bei kurzzeitiger Venenstauung erfolgen.

2. Schritt

Einteilung des Gesamtlipoproteinstatus nach dem Adult Treatment Panel III (ATP III) des National Cholesterol Education Programmes [33].

Gesamtcholesterin

< 200	Wünschenswert
200-239	Grenzwertig hoch
≥ 240	Hoch

LDL-Cholesterin

< 100	Optimal
100-129	Fast optimal
130-159	Grenzwertig hoch
160-189	Hoch
≥ 190	Sehr hoch

HDL-Cholesterin

< 40	niedrig
≥ 60	hoch

3. Schritt

Identifizierung einer klinisch manifesten Atherosklerose, die ein hohes Risiko für KHK-Ereignisse darstellt (auch KHK-Risikoäquivalente):

- Bekannte KHK
- Signifikante Carotisarterienstenose
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Abdominelles Aortenaneurysma oder bestehender
- Diabetes mellitus

4. Schritt

Identifizierung von Risikofaktoren (außer LDL-Erhöhung):

- Rauchen
- Hypertonie (RR ≥ 140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation)
- Niedrige HDL-Cholesterinspiegel (<40 mg/dl)
- frühzeitige koronare Herzerkrankung bei Familienangehörigen I. Grades (♂ < 55 Jahre, ♀ < 65 Jahre)
- individuelles Alter (♂ ≥ 45 Jahre, ♀ ≥ 55 Jahre)

5. Schritt

Betrachtung aller kardiovaskulären Risikofaktoren, die der Patient aufweist und Erhebung des patientenindividuellen Risikos bzw. Einteilung in die Risikogruppen des »Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program (NCEP)« der USA [16]. Die Risikoscores sind ein Mittel zur Risikokommunikation. Für den individuellen Fall dient der ermittelte Wert als Hilfestellung für die Therapieentscheidung, bei der Nutzen (NNT) und Risiken (NNH) der hier notwendigen Langzeittherapie abzuwägen sind. Risikoscores dienen einer Orientierung, sie stellen keinen Schwellenwert für eine medikamentöse Behandlung dar.

... ➔ ...

➤ Schrittweises Vorgehen in der Praxis
(Fortsetzung)

... → ...

Risikogruppe		10-Jahresrisiko
1. Hohes Risiko	■ Bestehende koronare Herzkrankheit (KHK) definiert als Myokardinfarkt, instabile oder stabile Angina pectoris, Z. n. Eingriffen an den Koronararterien oder klinisch signifikante myokardiale Ischämie**	über 20%
	■ KHK-Äquivalente (periphere arterielle Verschlusskrankheit, abdominelles Aortenaneurysma, Carotisarterienstenose mit TIA, Schlaganfall oder einer Stenose von mehr als 50%)	
	■ Diabetes mellitus Typ 2 [§]	
	■ 2 oder mehr Risikofaktoren*	
2. Mäßig hohes Risiko	■ 2 oder mehr Risikofaktoren*	10-20%
3. Moderates Risiko	■ 2 oder mehr Risikofaktoren*	unter 10%
4. Niedriges Risiko	■ 0-1 Risikofaktor*	

* **Risikofaktoren:** Zigaretten rauchen, arterielle Hypertonie (RR \geq 140/90 oder antihypertensive Therapie), niedriges HDL-Cholesterin (<40 mg/dL, frühzeitige koronare Herzerkrankung bei Familienangehörigen I. Grades (♂<55 Jahre, ♀<65 Jahre), individuelles Alter (♂ \geq 45 Jahre, ♀ \geq 55 Jahre); ** Myokardiale Ischämie nachgewiesen durch pathologischen Befund im Belastungs-EKG, bei einer Streßechokardiographie, einer Myokardszintigraphie oder Streß-MRT; [§] Diabetiker ohne KHK oder KHK-Äquivalente und ohne zusätzliche Risikofaktoren profitieren bei einem LDL < 115 mg/dL laut der jetzigen Studienlage nicht von einer Therapie mit einem CSE-Hemmer.

6. Schritt

Unterscheidung in mäßig hohes Risiko und moderates Risiko der trotz für beide Gruppen gleichen Konstellation von 2 oder mehr Risikofaktoren erfolgt durch den (elektronischen) 10-Jahres Risikokalkulationsrechner, der unter www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol abrufbar ist. In diese Risikoberechnung fließen folgende Parameter ein:

- Alter (bis 79 Jahre)
- Geschlecht
- Gesamtcholesterin
- HDL-Cholesterin
- Rauchen
- Systolischer Blutdruck
- Bestehende medikamentöse Bluthochdruckbehandlung

Die Leitliniengruppe empfiehlt die Risikoabschätzung mit dem in Deutschland generierten PROCAM-Score. Dieser **PROCAM-Algorithmus** der »Prospektive Cardiovasculäre Münster (PROCAM)-Studie« [4, 9] wurde zur Abschätzung des 10-Jahresrisikos für das Auftreten eines akuten Koronarereignisses entwickelt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Risiko für Frauen sowie für ältere Patienten (> 65 Jahre) nur indirekt ermittelt wird:

- postmenopausale Frauen mit Diabetes mellitus = gleiche Risikowerte wie Männer
- postmenopausale Frauen ohne Diabetes mellitus = Risiko für Männer muss durch 4 geteilt werden
- ältere Patienten = siehe Dyslipidämie und Alter

1. Therapieschritt

Festlegung der Behandlungsstrategie je nach Risikogruppe. **Basis** der Risikoreduktion sind nichtmedikamentöse Maßnahmen, die auf eine **Veränderung des Lebensstils** zielen (s. Anhang für Details):

- Erhalten des **(normalen) Körpergewichtes** oder Gewichtsreduktion bei Übergewicht [21]
- **Steigerung der körperlichen Aktivität** [21]
Empfehlungen für Patienten s. Anhang
- Einhaltung von diätetischen Empfehlungen für eine »Herzgesunde Ernährung« [21]
- Vermeidung von **Nikotin**
- Nur mäßiger Konsum von **Alkohol** [21]

Die Leitliniengruppe Hessen ist der Auffassung, dass bei der 1. Risikogruppe (Hohes Risiko) die medikamentöse Therapie parallel zu der Basistherapie angesetzt wird.

2. Therapieschritt

Überprüfung des Lipoproteingestamtstatus nach 3-monatiger kontrollierter Lebensumstellung. Bei weiterhin erhöhten LDL-Cholesterinwerten Übergang zu Therapieschritt 3 und ggf. Initiierung der medikamentösen Therapie.

3. Therapieschritt

Die weitere Therapieaktivität richtet sich nach dem LDL-Cholesterinziel bzw. den therapieentscheidenden Werten. Dabei kann sich nach den National Cholesterol Education Programmes gerichtet werden, die etwas vereinfacht in folgender Tabelle aufgeführt sind [16]:

Risikogruppe	LDL-C Ziel	Initiierung von Lebensstiländerungen	Medikamentöse Therapie erwägen
1. Hohes Risiko > 20%	< 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL*
2. Mäßig hohes Risiko 10-20%	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL
3. Moderates Risiko < 10%	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL
4. Niedriges Risiko	< 160 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL

*Risikogruppe 1 wird nach Leitliniengruppe Hessen medikamentös behandelt

4. Therapieschritt

Grundlage der Therapie sind außerdem die **konsequente Behandlung** und Einstellung eines bestehenden **Bluthochdrucks** und **Diabetes mellitus Typ 2**. Auch weitere Grunderkrankungen wie

z. B. eine Hypothyreose oder medikamenteninduzierte Dyslipidämien sind zu berücksichtigen.

... ➔ ...

... → ...

5. Therapieschritt: Arzneimittelauswahl

Es sollten Wirkstoffe eingesetzt werden, für die Endpunktstudien mit **günstiger** NNT und NNH vorliegen (Simvastatin, Pravastatin, Gemfibrozil, s. Anhang). Es gibt Studien, die belegen, dass bei Senkung des LDL-Cholesterins im Bereich von 100 mg/dl eine Reduktion der angestrebten Studienendpunkte erreicht wird (s. Anhang). Eine groß angelegte Langzeitstudie ergab zwar einen Benefit für die Gruppe mit einer aggressiven LDL-Cholesterinsenkung unter 100 mg/dl, aber unter einem gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen [27]. Wie die klinische Erfahrung zeigt, ist diese aggressive LDL-Cholesterinsenkung mit zugelassenen Statindosen der gängigen Präparate bei vielen Patienten nicht erreichbar. Daraus folgt z. Z. für die Leitliniengruppe Hessen, dass die positiv dokumentierten, preiswerteren Substanzen Simvastatin und Pravastatin [20] in den zugelassenen Dosierungen eingesetzt und ein LDL-Cholesterinwert im Bereich von 100 mg/dl angestrebt werden sollte. Diese Haltung wird auch von internationalen Gremien geteilt [16], auch wenn die in obiger Tabelle angegebenen Zielwerte eine klare Vorgabe anmuten lassen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in keiner Studie eine Titrierung des Zielwertes erfolgte, so dass es keine evidenzmedizinischen Belege gibt, die Dosis so lange zu steigern, bis der LDL-Wert im Zielbereich ist [10].

Statine

Für Simvastatin (20 mg und 40 mg) und Pravastatin (40 mg) ist der Effekt der LDL-Cholesterinwertsenkung sowohl auf die Gesamtmortalität als auch auf die kardiovaskuläre Mortalität belegt [38, 44]. Eine kürzlich publizierte Nutzenbewertung der Statine durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gibt Aufschluss und einen guten Überblick [20]. Details zu dieser Substanzgruppe werden aufgrund ihres Wirkspektrums und häufigen Einsatzes auf den folgenden Seiten dargestellt.

Resorptionshemmer (Ezetimib)

Endpunktstudien liegen bisher nicht vor; auch die Kombinationstherapie mit Simvastatin kann hinsichtlich der Gesamtmortalität noch nicht beurteilt werden.

Fibrate

Für Fibrate konnte in randomisierten kontrollierten Studien keine lebensverlängernde Wirkung gezeigt werden [2, 42]. Ihre cholesterinsenkende Wirkung ist weniger stark ausgeprägt als ihr Einfluss auf erhöhte Triglyceridspiegel. Diese sprechen sehr gut auf Änderungen der Verhaltensweisen an; zur LDL-Cholesterinsenkung gibt es potentere Mittel. Daher Einsatz nur bei Hypertriglyceridämie falls Diät erfolglos. Auch bei Typ-2-Diabetikern hatte Fenofibrat keinen klinischen Nutzen [2, 43].

Nikotinsäurepräparate

Die LDL-Cholesterinsenkung ist weniger ausgeprägt und mit deutlicher zeitlicher Latenz. HDL-Cholesterinwerte steigen dagegen um 20-30% an [25]. Daher wird der Einsatz bei Patienten mit niedrigem HDL-Cholesterin und hohen Triglyceriden empfohlen, jedoch können zahlreiche Nebenwirkungen u. a. wie Flush, Urtikaria, Sodbrennen und epigastrale Druckgefühle auftreten. Retardpräparate sind ggf. besser verträglich.

Anionenaustauscher

Die Verordnung von Anionenaustauschern ist auch 2004 weiter zurückgegangen [25]. Aufgrund ihrer geringeren Wirksamkeit gegenüber Statinen spielen sie nur bei Statin-Unverträglichkeit und bei einer familiären Hypercholesterinämie eine Rolle. Sie weisen für den Patienten subjektiv unangenehme Nebenwirkungen wie Übelkeit, Meteorismus, Sodbrennen und Steatorrhö auf.

Fischölkapseln

Fischölkapseln gehören zu den nicht-verordnungsfähigen Arzneimitteln, außer hochkonzentrierten und hochpreisigen rezeptpflichtigen Arzneimitteln mit 90% Omega-3-Säurenethylester 1000 mg. Diese Konzentrate senkten in einer offenen, randomisierten Studie die Sterblichkeit nach Herzinfarkt von 9,6% auf 8,3% [1]. Vergleichende Studien mit der derzeitigen Standardtherapie von Statinen sind nicht beschrieben. Gemäß einer Metaanalyse senken Omega-3-Fettsäuren das Gesamt-Serumcholesterin um 2% (im Vergleich: Statine um 20%) [42]. Ihr Einsatz wird zudem durch ihre unerwünschten Wirkungen mit Magen-Darm-Störungen wie Reflux oder Aufstoßen, verbunden mit Fischgeruch oder -geschmack, limitiert [1].

- Hinweise zur Statintherapie
- Compliance/Adhärenz
- Dauer der Behandlung

Hinweise zur Statintherapie

- Eine Statintherapie ist mit einer niedrigen Dosis des jeweiligen Medikamentes für einen Zeitraum von zumindest 4 Wochen zu beginnen (Wirkung nach 4 bis 6 Wochen beurteilbar, vorher Dosis nicht erhöhen). Kontrolle des CK-Wertes und der Transaminasen in der 6. und 12. Woche; danach alle 6 Monate, sofern die Dosis nicht erhöht wird. Absetzen bei dreifachem Anstieg der Transaminasen und fünf-fachem Anstieg des CK [31] (immer Ausgangswert bestimmen) sowie bei Muskelschmerzen.
- Abendliche Einnahme der Statine (Hemmung der nächtlichen körpereigenen Cholesterinsynthese) [23].
- Berücksichtigung von Wechselwirkungen. Falls die Einnahme eines Makrolidantibiotikums notwendig wird, sollte in dieser Zeit das Statin abgesetzt werden.
- Patient ist darauf hinzuweisen, bei auftretenden Muskelbeschwerden (Muskelkater) sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Es wird empfohlen, das Statin vor chirurgischen Eingriffen und bei akut auftretenden schweren Erkrankungen sowie bei notwendiger Therapie mit kontraindizierten Arzneimitteln abzusetzen.

Compliance/Adhärenz

Bei fehlender Wirkung der Therapie ist die Compliance zu überprüfen (z. B. Gitterkarte, Patientengespräch). Ein Nutzen der Therapie zeigt sich nur bei langjähriger kontinuierlicher Einnahme. Bei anhaltender Non-Compliance absetzen.

Dauer der Behandlung

Da sich im Laufe der Behandlung Risikofaktoren ändern können (z. B. Normalisierung des Übergewichts oder des Blutdrucks), ist eine erneute Abschätzung der Risikokonstellation und somit eine Überprüfung der Indikation der Lipidsenktherapie gerechtfertigt.

- Behandlung im Alter
- Risikoabschätzung im Alter

Behandlung im Alter

In wie weit Patienten über 70 Jahre einen Nutzen von einer Statintherapie haben, lässt sich noch nicht abschließend beurteilen. Zu der Frage, ob eine bestehende Therapie abgesetzt oder eine neue begonnen werden sollte, kann gegenwärtig keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden.

Die hausärztliche Leitliniengruppe Hessen empfiehlt, bei älteren Patienten die Durchführung einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie unter Berücksichtigung und Behandlung anderer Risikofaktoren [32] und in Absprache mit dem Patienten im Einzelfall zu entscheiden. Dabei ist auch der geforderte langjährige Behandlungszeitraum für einen Effekt zu berücksichtigen.

Risikoabschätzung im Alter

Verschiedentlich wird von niedergelassenen Ärzten bemängelt, dass die Risikoscores keine älteren Patienten berücksichtigen. Dies ist auf die Bedeutung des Alters – d. h. die höhere Sterblichkeit im Alter – als Risikofaktor zurückzuführen.

Jeder Mensch ist sterblich, doch ist für den Einzelnen nicht bekannt, wann er stirbt. Eine Lebenserwartung von 75 bis 90 Jahren ist realistisch. Jeder wird also X Jahre alt und mit jedem Lebensjahr vergeht somit 1/Xtel dieser Lebenserwartung. Ein 50-Jähriger hat also 50/Xtel seines Alters erreicht. Es ist für das Ergebnis relativ unerheblich, ob für X 75 Jahre oder 90 Jahre eingesetzt wird, einmal vergehen pro Jahr 1,3% und das andere mal 1,1% der Lebensspanne. Das Risiko zu sterben wird mit jedem Lebensjahr zwangsläufig höher und ist somit keine behandlungspflichtige Indikation. Für einen 70jährigen ergibt sich bei

einer Lebenserwartung von 75 Jahren, dass er bereits 93% seiner Lebenserwartung hinter sich hat, bei einer Lebenserwartung von 90 Jahren hat er bereits 78% hinter sich. Diese Zahlen gelten unabhängig von speziellen Erkrankungen. Besteht nun eine dauerhafte Risikosituation (Übergewicht, Rauchen) oder eine spezielle chronische Erkrankung (Zustand nach Myokardinfarkt, Hochdruck, Diabetes, etc.), von der bekannt ist, dass sie die Lebenserwartung reduziert, so ist offensichtlich, dass dies bei älteren Patienten in geringerem Ausmaß stattfindet im Vergleich zu einem jüngeren Patienten. Die Berechnung des Risikos ist zwar auch für ältere Patienten statistisch gesehen möglich, doch wird diese von der höheren Sterblichkeit im Alter geprägt, die sich nicht durch eine medikamentöse Maßnahme zur Risikoreduktion wesentlich beeinflussen lässt. Aus diesem Grund würde ein solcher Score nicht zur ärztlichen Entscheidungsfindung beitragen.

Für einen Menschen in der Altersgruppe zwischen 40 und 60 Jahren sind Risikoabschätzungen (z. B. mit PROCAM) jedoch bedeutender, da es hier noch um einen relativ langen Zeitraum – bzw. hohen Anteil der noch nicht verbrauchten Lebenserwartung – geht, in dem die chronische Erkrankung lebensverkürzend wirken kann und die Risikofaktoren (außer Alter und Geschlecht) beeinflusst werden können. Hieraus leitet sich auch ab, dass diese Risikoberechnungen keine Entscheidungshilfen für die Therapie bei akuten Erkrankungen (z. B. akuter Herzinfarkt, Lungenentzündung) darstellen; hier erfolgt die Therapieentscheidung nach anderen Kriterien.

- Nichtmedikamentöse Maßnahmen
- Medikamentöse Maßnahmen

Maßnahmen, die der Arzneitherapie vorangehen oder diese unterstützen

»Herzgesunde Ernährung« [21]:

- Täglich mindestens 5 Portionen Gemüse oder Obst
- Reichlich Getreideprodukte (Brot, Cerealien, Nudeln, Reis), Kartoffeln, Hülsenfrüchte (Erbsen, Bohnen)
- 2 x wöchentlich Seefisch
- Verwendung von Oliven- oder Rapsöl
- Ergänzung der Nahrung mit Nüssen (reich an ungesättigten Fettsäuren)
- Verzehr von fettarmen Milch- oder Magermilchprodukten
- < 3 x wöchentlich Verzehr von Fleisch
- Kein Konsum von salzigen Nahrungsmitteln (Salzgebäck, geräuchertes Fleisch, Fertiggerichte)

Hypertriglyceridämie, Triglycerid-senkend [21]:

- Verzicht auf Alkohol
- Vermehrte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren (Fettfisch)
- Einschränkung der Zufuhr von Zucker, saccharosehaltigen Lebensmitteln und Zuckeraustauschstoffen

LDL-Hypercholesterinämie [21]:

- Siehe »herzgesunde Ernährung«
- Traditionelle Mittelmeerkost oder ost-asiatische Kost
- Moderater Alkoholkonsum Männer < 20g/die, Frauen < 10g/die

HDL-Hypocholesterinämie, HDL-Level steigernde Nahrungsergänzung [3]:

- Öle (Olivenöl, Rapsöl, Sojaöl, Leinsamenöl)
- Nüsse (Mandeln, Erdnüsse, Walnüsse, Pecans)
- Kaltwasserfische (Lachs, Makrelen), Schellfisch

Gewichtskontrolle [21]

Ausdauertraining [21, 29]

Beachte weitere Risikofaktoren [13, 36, 45]

Arzneitherapie

- CSE-Hemmer [18, 38, 44] {A} [⊗V]: Mittel der ersten Wahl: Simvastatin (Dosierungsbereich 5-80 mg, in den Studien gegeben 20/40 mg), Pravastatin (Dosierungsbereich 10-40 mg, in der Studie gegeben 40 mg); bei Unverträglichkeit evtl. Fibrate; Nicotinsäurederivate, ggf. Anionenaustauscher
- Nutzen bei über 70-Jährigen im Einzelfall zu entscheiden (NNT = 48) [40]

⊗V = nach Meinung der Leitliniengruppe bei Multimorbidität und Multimedikation verzichtbar.

- Statine: Kontraindikationen
- Myopathien/Rhabdomyolyse

Kontraindikationen [7, 30, 31, 35]

- aktive Lebererkrankung, Cholestase, persistierender Transaminasenanstieg
- Gleichzeitige Anwendung von potenten Cytochrom P-450 (CYP3A4)-Inhibitoren; z. B. **Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin**, Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon (Ausnahme: Pravastatin, Fluvastatin – sie werden nur zu einem geringen Teil über CYP3A4 verstoffwechselt)
- Keine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Cave Myopathie/Rhabdomyolyse [7, 30, 31, 35]

- Aufklärung des Patienten über Risiko vor Behandlungsbeginn!
- Messung der Kreatinkinase vor Therapiebeginn (nicht nach körperlicher Anstrengung!) insbesondere bei:
 - Patienten > 70 Jahre
 - Nierenfunktionsstörung
 - unbehandelte Hypothyreose
 - hereditären Muskelerkrankungen
 - muskuläre Symptomatik in der Anamnese
 - Alkoholmissbrauch→ sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung für eine Statin-Therapie gefordert!
- Risiko für die Entwicklung einer Myopathie/Rhabdomyolyse unter Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bzw. CSE-Hemmer ist dosisabhängig!
- Bei muskulärer Symptomatik unter Behandlung unverzüglich CK Bestimmung einleiten. Bei schwerwiegender Symptomatik und/oder CK-Wert oberhalb dem fünffachen der Norm Therapie absetzen! Ausweichen auf anderes Statin nicht zu empfehlen.
- Risiko für die Entwicklung einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist unter gleichzeitiger Einnahme von potenten Inhibitoren des CYP3A4 signifikant erhöht! Daher besteht hierfür eine Kontraindikation! Beachte insbesondere die gelisteten Antibiotika!
- Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme weniger potenter Inhibitoren des CYP3A4 und Reduktion der Statindosis bei:
 - **Grapefruitsaft!**
 - Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem, andere Fibrate (außer Fenofibrat), Niacin, Danazol, Amiodaron

- Statine: Nebenwirkungen
- Statine: Wechselwirkungen

Nebenwirkungen [7, 30, 31, 35]

Nebenwirkungen unter Statintherapie treten zwischen häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) bei folgenden Körpersystemen auf:

- Muskelschmerzen (s. Myopathie)
- Gastrointestinale Beschwerden (häufiger Obstipation/Diarrhö, Übelkeit)
- Erkrankungen des Nervensystems (häufiger Kopfschmerzen)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (häufiger Juckreiz)
- Affektionen der Leber und Gallenblase (Transaminasenanstiege möglich)

Siehe zu den weiteren und eher seltenen und sehr seltenen Nebenwirkungen die einzelnen Fachinformationen!

Wie die Publikation »Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin« des IQWiG [20] darlegt, kam es unter Atorvastatin in den Studien häufiger zu Therapieabbrüchen und Leberenzym erhöhungen als unter Simvastatin bzw. Pravastatin.

Wechselwirkungen [7, 30, 31, 35]

- Zu den Wechselwirkungen mit den Substanzen, die zu den potenten und weniger potenten Cytochrom P 450-Inhibitoren (CYP3A4) zählen, siehe »Kontraindikationen« und »Cave Myopathie/Rhabdomyolyse«.
- Orale Antikoagulantien: bei Einnahme von oralen Antikoagulantien kann es zu Beginn der Therapie mit Statinen zu einer Erhöhung der Prothrombinzeit kommen. Engmaschigere Kontrollen des INR-Wertes und ggf. Dosisanpassungen sind erforderlich. Nach einigen Wochen stabilisieren sich die Werte und die Kontrollen können im normalen Rhythmus weitergeführt werden.
- Orale Kontrazeptiva: bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin kommt es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Norethisteron und Ethinyl-Estradiol. Berücksichtigung bei der Wahl des Kontrazeptivums empfohlen. Für andere Statine ist dies in den Fachinformationen nicht beschrieben.

- Verlaufskontrolle und Schnittstellen
- Multimorbidität
- Fazit
- Implementierung und Qualitätsindikatoren

Verlaufskontrolle

Bei Patienten mit niedrigem Risiko genügt eine Untersuchung der Fette im Rahmen der gesetzlich geregelten Gesundheitsuntersuchung alle 2 Jahre. Bei Patienten mit moderatem, mäßig hohem und hohem Risiko sollte mindestens eine jährliche Bestimmung der Risikofaktoren erfolgen. Bei besonders schweren Fällen (z. B. familiäre Hyperlipidämien) von Fettstoffwechselstörung ist – je nach Fall – auch eine häufigere Kontrolle erforderlich.

Die aktuellen Disease Management Programme KHK und Diabetes mellitus regeln für eingeschriebene Patienten Kontrollen des Cholesterins von mindestens einmal pro Jahr bei normalen Werten. Sind die Werte erhöht, sollten sie viertel- bis halbjährlich überprüft werden (Stand: 2004).

Multimorbidität

Die Leitliniengruppe Hessen hält die Gabe von CSE-Hemmern bei Vorliegen von Multimorbidität und damit verbundener Multimedikation für verzichtbar, da die NNT in den großen Sekundärpräventionsstudien mit 30-126 (s. Studientabelle im Anhang) für den einzelnen Patienten nur einen begrenzten Nutzen erwarten lässt, bei nicht abschätzbarer Gefahr von Interaktionen (die Einschätzung wird durch das Symbol $\bar{\Delta}$ dargestellt).

Schnittstellen

Die Behandlung von Patienten mit Dyslipidämie ist eine typisch hausärztliche Aufgabe. Patienten mit familiärer Hyperlipidämie sollten der Lipidambulanz vorgestellt werden.

Evidenzbasierte Patienteninformationen

Die Leitliniengruppe Hessen empfiehlt im Praxisalltag die Mitgabe von evidenzbasierten produktneutralen Patienteninformationen z. B. des Instituts

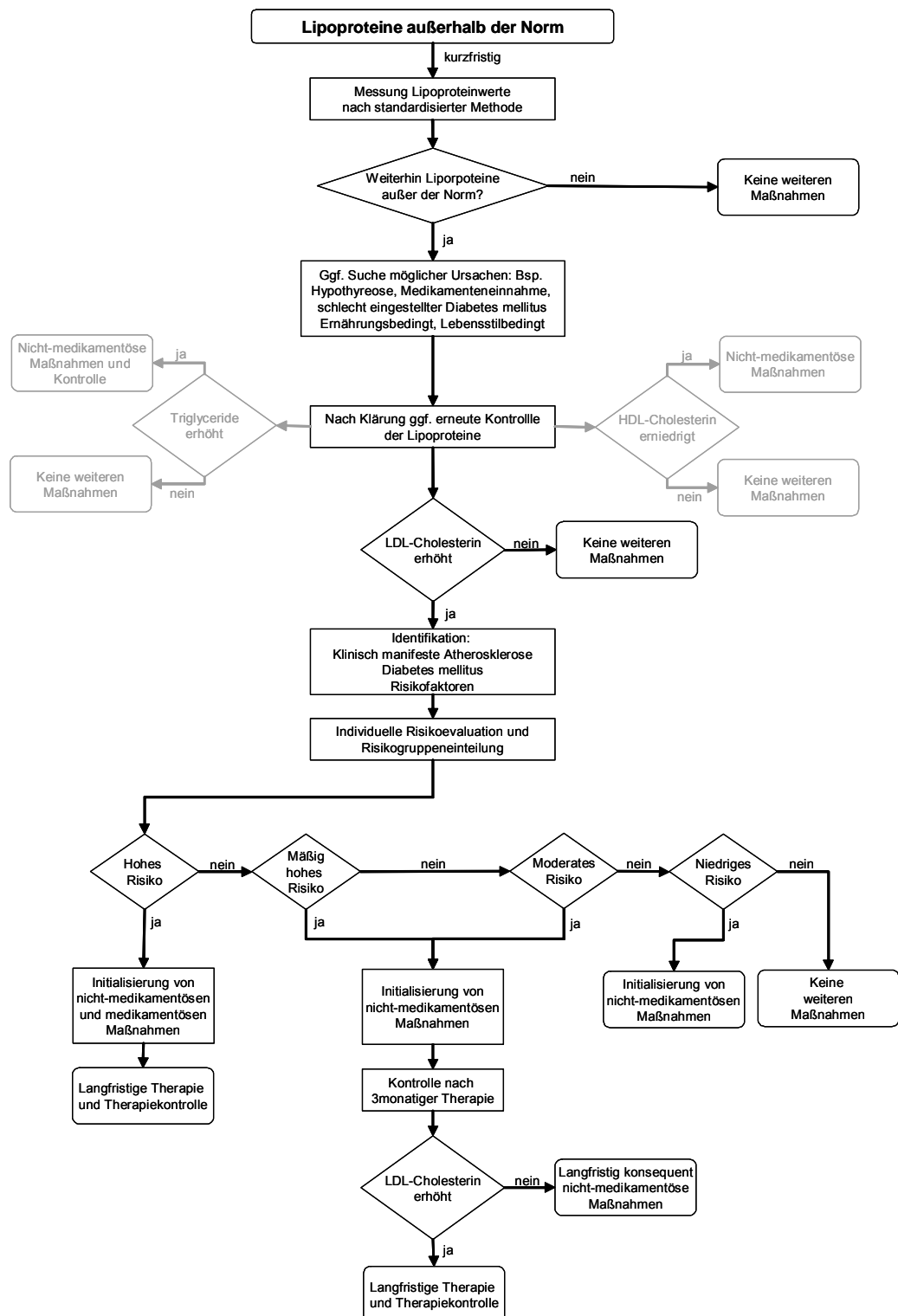
für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder den Hinweis auf die download-Adresse www.gesundheitsinformation.de.

Fazit

Lipidsenkung ist nur **eine** Maßnahme zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Von einer lipidsenkenden Therapie profitieren insbesondere Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, auch unabhängig von der Höhe des Cholesterinspiegels. Die Behandlung erhöhter Cholesterinwerte ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren wird gesundheitsökonomisch als problematisch beschrieben und ist auch medizinisch zu hinterfragen (große NNT, s. Anhang). **Die Therapie muss stets nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Beeinflussung von Risikofaktoren wie Rauchen, Bewegungsmangel, Ernährungsweise oder Trinkgewohnheiten und die optimale Einstellung von Co-Morbiditäten z. B. wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus umfassen.** Dabei wird der Hausarzt sich bevorzugt den Risikobereichen seines Patienten zuwenden, bei denen dieser die größte Motivation zeigt, sein Risikoprofil positiv zu verändern.

Implementierung und Qualitätsindikatoren

Die Leitliniengruppe empfiehlt, die Leitlinie in Qualitätszirkeln zusammen mit praxisindividuellen Feedback-Analysen zur Ordnungsweise von Lipidsenkern zu diskutieren. Mögliche Qualitätsindikatoren leiten sich aus den Behandlungsempfehlungen (z. B. Anteil der Hochrisikogruppe mit lipidsenkender Therapie) und aus den Empfehlungen zur Arzneimittelauswahl (z. B. Anteil der Verordnungen mit Wirkstoffen erster Wahl) ab (s. hierzu auch den themenspezifischen Leitlinienreport).



➤ Therapie der Fettstoffwechselstörung – Dyslipidämie

Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen und hohen Serumcholesterinwerten. Diese bzw. die Höhe der HDL- und LDL-Werte stellen jedoch nur **einen von mehreren Risikofaktoren** dar. Deshalb empfiehlt sich für den Hausarzt bei Vorliegen einer Dyslipidämie die Einteilung in eine Risikogruppe anhand von systematischen Algorithmen oder Scores (NCEP, PROCAM). Für die Risikoeinstufung orientiert sich die Leitliniengruppe Hessen an der folgenden Einteilung der NCEP (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>) [16] (Details s. Abschnitt Risikobeurteilung):

1. Hohes Risiko (10-Jahresrisiko über 20%):

a) Bestehende koronare Herzkrankheit (KHK),
b) KHK-Äquivalente, c) Diabetes mellitus, d) 2 oder mehr Risikofaktoren*.

2. **Mäßig hohes Risiko** (10-Jahresrisiko 10-20%):
2 oder mehr Risikofaktoren* bei errechnetem Risiko 10-20%.

3. **Moderates Risiko** (10-Jahresrisiko < 10%):
2 oder mehr Risikofaktoren* bei errechnetem Risiko < 10%.

4. Niedriges Risiko: 0-1 Risikofaktor*

* *Risikofaktoren*: Zigaretten rauchen, Hypertonie, niedriges HDL-Cholesterin unter 40 mg/dl, familiäre Belastung mit vorzeitiger KHK, Alter (Männer über 45 Jahre, Frauen über 55 Jahre). Anmerkung: Diabetiker ohne KHK oder KHK-Äquivalente und ohne zusätzliche Risikofaktoren profitieren bei einem LDL < 115 mg/dL, laut der jetzigen Studienlage, nicht von einer Therapie mit einem CSE-Hemmer.

Therapieschritte

Basis sind nichtmedikamentöse Maßnahmen, die auf eine **Veränderung des Lebensstils** zielen:

- Erhalten des **normalen Körpergewichtes** oder Gewichtsreduktion bei Übergewicht [21]

- **Steigerung der körperlichen Aktivität** [21]
- Einhaltung von diätetischen Empfehlungen für eine »**Herzgesunde Ernährung**« [21]
- Nur mäßiger Konsum von **Alkohol** und Vermeidung von **Nikotin** [21]

Indikationsstellung für eine medikamentöse Therapie

- Umfassende Behandlung aller Patienten mit hohem Risiko (Gruppe 1). Es wird bei der Therapie ein LDL von 100 mg/dl angestrebt.
- Medikamentöse Therapie bei Patienten der Gruppe 2 und 3 nach individueller Entscheidung unter Berücksichtigung der Lipidwerte und nach Erprobung lebensstiländernder Maßnahmen.
- Für Patienten der Risikogruppe 4 (0-1 Risikofaktoren) sind lebensstilmodifizierende Maßnahmen im Allgemeinen ausreichend.

Die Leitliniengruppe empfiehlt Simvastatin (20 mg und 40 mg) und Pravastatin (40 mg) für die eine Senkung sowohl der Gesamt mortalität [38, 44] als auch der kardiovaskulären Mortalität belegt ist [20]. Bei Multimorbidität und Multimedikation wird die medikamentöse Therapie oftmals für verzichtbar [16] erachtet.

Merke:

- Bei medikamentöser Therapie: CK kontrollieren! (Rhabdomyolyse möglich)
- **Keine** Kombinationstherapie CSE-Hemmer + Fibrate/Makrolide/Azolantimykotika. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten möglich!
- Bei Makrolidtherapie CSE-Hemmer pausieren.
- Statine vor chirurgischen Eingriffen und bei akut auftretenden schweren Erkrankungen vorübergehend absetzen.
- Auf Compliance achten, auf abendliche Einnahme des CSE-Hemmers hinweisen.

» Zur Erarbeitung herangezogene Leitlinien

- International Task Force for Prevention of Coronary heart disease. Pocket guide on prevention of coronary heart disease. 2003 [Prävention der koronaren Herzkrankheit; ISBN 3-89862-905-8]
- Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239 [DOI: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0]

 Zitierte Literatur

- 1 arznei-telegramm. OMACOR nach Herzinfarkt. 2003; 34: 55
- 2 arznei-telegramm: Fenofibrat (Lipanthyl u.a.) bei Typ 2-Diabetes? 2005; 36: 108-109
- 3 Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL Cholesterol Levels. N Engl J Med 2005; 353: 1252-1260
- 4 Assmann G, Cullen P, Schultz H. Simple scoring scheme for calculating the risk of coronary events based on the 10-year follow up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105: 310-315
- 5 Bloomfield RH et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999; 341: 410-418
- 6 Boyd CM, Darer J, Bould C, Fried L, Boulton L, Wu A. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients with Multiple Conditions. Implications for Pay of Performance. JAMA 2005; 294: 716-724
- 7 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Pravasin® protect. Januar 2005
- 8 Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington PN, et al on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-96
- 9 Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. Circulation 1997; 96: 2128-2136
- 10 Donner-Banzhoff N, Popert U, Sönnichsen A. Statin-Titrieren in Frage gestellt. „Strategie der festen Dosis ist bestechend einfach“. Der Hausarzt 2006; 1: 52-54
- 11 Downs JR, Clearfield M et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels – Results of AFCAPS/TEXCAPS. J Am Med Assoc 1998; 279: 1615-1622
Comment in: JAMA 1999; 281: 414-419
- 12 De Vries TPG, Henning RH, Hogerzeil HV, Freisle DA. Guide to good prescribing. A Practical Manual. WHO 1995
- 13 Fragard RH. Prescription and results of physical activity. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25 (Suppl. 1): S20-S27
- 14 Frick MH et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237-1245
- 15 Glaeske G, Janhsen K. Compliance und Persistence. In: GEK-Arzneimittel-Report 2004. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2002 bis 2003. Asgard-Verlag St. Augustin, 2004; Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 29: 168-172
- 16 Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239 [DOI: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0]
- 17 Hague W, Forder P, Simes J, Hunt D, Tonkin A on behalf of the LIPID Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: Results from the long-term intervention with Pravastatin in ischemic disease (LIPID) study. Am Heart J 2003; 145: 643-651 [lb; A]
- 18 Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with Simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22
- 19 Hippisley-Cox J et al. Cross sectional survey of effectiveness of lipid lowering drugs in 17 general practices. BMJ 2003; 326: 689-694
- 20 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG. Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin. Version 1.0 vom 15.08.2005 [http://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilung_28.html, 27.09.2005]
- 21 International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Pocket guide on prevention of coronary heart disease. 2003 [Prävention der koronaren Herzkrankheit; ISBN 3-89862-905-8]
- 22 Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 703-707

 Zitierte Literatur

- 23 Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587
- 24 Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense H-W. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dt. Ärzteblatt* 2005; 25: A1808-A1812
- 25 Klose G, Schwabe U. Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2005*. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, 2006
- 26 Kunz R, Fritsche L, Neumeyer H-H. Kritische Bewertung von präventiven oder therapeutischen Interventionen. In: *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. R. Kunz, G. Ollenschläger, H. Raspe et al. (Hrsg.) Köln: Deutscher Ärzteverlag: 2000: 120-135
- 27 LaRosa J, Grundy S, Waters D et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1-11
- 28 Lehmacher W. Statistischer Exkurs: Number needed to treat am Beispiel der HOPE-Studie. *Der Internist* 2002: 433-434
- 29 Löllgen H. Primärprävention kardialer Erkrankungen. Stellenwert der körperlichen Aktivität. *Dtsch Aerztebl.* 2003; 100: A987-996
- 30 MSD SHARP & DOME GMBH. Fachinformation Mevinacor®. August 2004
- 31 MSD SHARP & DOME GMBH. Fachinformation Zocor®. Juni 2004
- 32 Mulrow C, Lau J, Connell J, Brand M. Antihypertensive drug therapy in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford. Update software, 1998
- 33 National Cholesterol Education Program. ATP III At-A-Glance: Quick Desk Reference. Abgerufen am 03.02.2006 unter <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.htm>
- 34 Ollenschläger G, Helou A, Lorenz W. Kritische Bewertung von Leitlinien. In: *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Kunz R et al. (Hrsg.). Schriftenreihe Hans Neuffer Stiftung. Köln: Deutscher Ärzte Verlag: 2000; 156-176
- 35 Pfizer Pharma GmbH. Fachinformatin Sortis®. Juni 2005
- 36 Rosenberg L et al. The risk of MI after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313: 1511-1514
- 37 Sacks FM et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE). The effect of Pravastatin on coronary events after MI in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009
- 38 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
- 39 Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with Atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LAA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158
- 40 Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630
- 41 Song F, Eastwood AJ, Gilbody S et al. Publication and related biases. *Health Techn Assessment* 2000; 4:1-115
- 42 Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass T, Bucher H. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725-730
- 43 The Field Investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with diabetes mellitus (the Field study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-1861
- 44 The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357
- 45 The Trails of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal bloodpressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-667
- 46 The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. A Coronary Primary Prevention Study of Scottish Men Aged 45-64 Years: Trail Design. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 849-860
- 47 US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative and medical procedures and trauma. Rockville (MD): The Agency 1993. Clinical practice guideline No.1. AHCPR Publication No. 92-0023: 107

Der PROCAM-Score dient zur Abschätzung des Risikos für das Auftreten eines (tödl./nichttödlichen) Herzinfarktes oder plötzlichen Herztodes innerhalb von 10 Jahren bei Männern unter 65 Jahren. Das Risiko wird aus 8 Risikofaktoren errechnet. Ermitteln Sie für jeden Faktor die Punktezahl und addieren Sie anschließend alle Punkte. Aus der Gesamtpunktezahl ergibt sich (untere Zeilen) das 10-Jahres-Risiko in %.

Frauen: Für postmenopausale Frauen **mit** Diabetes mellitus (DM) gelten die gleichen Risikowerte wie für die Männer. Für postmenopausale Frauen **ohne** DM muss das für Männer berechnete Risiko durch 4 geteilt werden. **Ältere:** Für Patienten über 65 Jahre liefert der Score möglicherweise ungenaue Werte [4], da bei dieser Patientenpopulation der Score nicht entwickelt wurde.

	Patient		Punkte
Alter	_____ Jahre	35-39 Jahre = 0 Punkte 40-44 Jahre = 6 Punkte 45-49 Jahre = 11 Punkte 50-54 Jahre = 16 Punkte 55-59 Jahre = 21 Punkte 60-65 Jahre = 26 Punkte	
LDL-Cholesterin	_____ mg/dl	< 100 mg/dl = < 2,6 mmol/l = 0 Punkte 100-129 mg/dl = 2,6-3,3 mmol/l = 5 Punkte 130-159 mg/dl = 3,4-4,1 mmol/l = 10 Punkte 160-189 mg/dl = 4,2-4,9 mmol/l = 14 Punkte > 190 mg/dl = > 5,0 mmol/l = 20 Punkte	
HDL-Cholesterin	_____ mg/dl	< 35 mg/dl = < 0,9 mmol/l = 11 Punkte 35-44 mg/dl = 0,9-1,1 mmol/l = 8 Punkte 45-54 mg/dl = 1,2-1,4 mmol/l = 5 Punkte > 55 mg/dl = > 1,5 mmol/l = 0 Punkte	
Triglyceride	_____ mg/dl	< 100 mg/dl = < 1,14 mmol/l = 0 Punkte 100-149 mg/dl = 1,14-1,70 mmol/l = 2 Punkte 150-199 mg/dl = 1,71-2,27 mmol/l = 3 Punkte	
Systolischer BD	_____ mmHg	< 120 mmHg = 0 Punkte 120-129 mmHg = 2 Punkte 130-139 mmHg = 3 Punkte 140-159 mmHg = 5 Punkte > 160 mmHg = 8 Punkte	
Raucher	nein/ja	nein = 0 Punkte ja = 8 Punkte	
Diabetes	nein/ja	nein = 0 Punkte ja = 6 Punkte	
Herzinfarkt vor dem 60. Lebensjahr bei einem Verwandten 1. Grades	nein/ja	nein = 0 Punkte ja = 4 Punkte	
Gesamtpunkte			

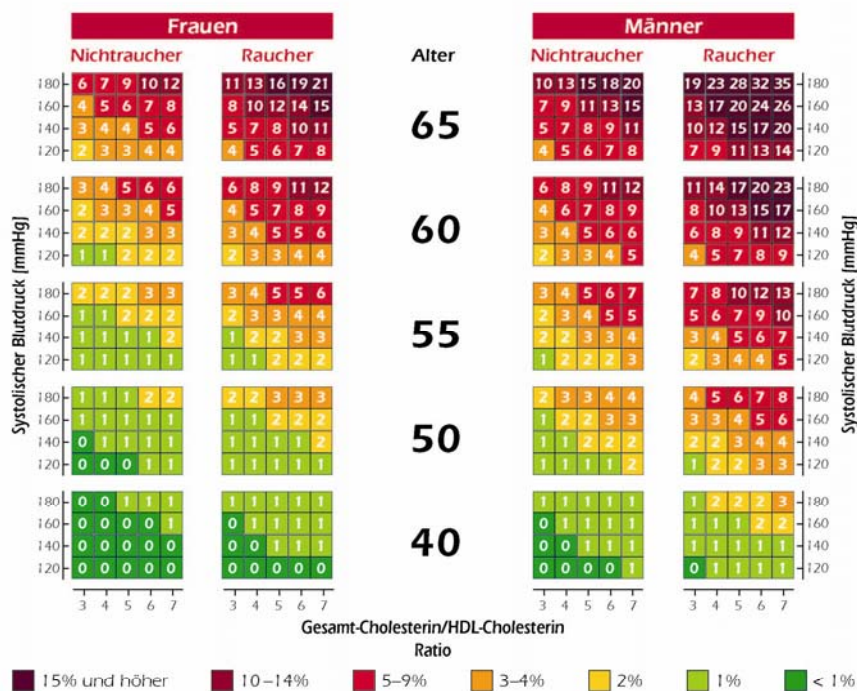
Punktezahl	<=20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
10-Jahres Herzinfarkt-Risiko in %	<1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,6	1,7	1,8	1,9	2,3	2,4	2,8	2,9	3,3	3,5	4,0	4,2	4,8	5,1	5,7	6,1
Punktezahl		41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	>=60
10-Jahres Herzinfarkt-Risiko in %		7,0	7,4	8,0	8,8	10,2	10,5	10,7	12,8	13,2	15,5	16,8	17,5	19,6	21,7	22,2	23,8	25,1	28,0	29,4	>30,0

➤ BeispielpatientIn

PatientIn	PROCAM für kardiovaskuläre Ereignisse	NCEP: 10 Jahresrisiko in Prozent	Behandlungsstrategie
54 jähriger Mann: bisher kardiovaskulär gesund, Diabetes, Raucher Gesamtcholesterin 267 mg/dl, LDL 195 mg/dl, HDL 40 mg/dl, Triglyceride 220 mg/dl RR 170/100, 105 kg bei 180 cm, Vater Herzinfarkt mit 62 Jahren, Bruder mit 55 Jahren	Nach Tabelle: 73 Punkte. Dies entspricht auf dem Zahlenstrahl einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von > 30,0%.	Diabetes mellitus plus 4 Risikofaktoren. 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von >20%. Dies entspricht einem hohen Risiko.	Bei bekanntem Patienten, bei dem bisher lebensstilverändernde Maßnahmen keine ausreichenden Effekte hatten, erfolgt eine Behandlung mit CSE-Hemmern; dennoch weiterhin Motivation zur Durchführung von Gewichtsreduktion (da BMI von 32,4) und Nichtrauchertraining.
51 jährige Frau: bisher kardiovaskulär gesund, Diabetes, Raucherin, Gesamtcholesterin 305 mg/dl LDL 220 mg/dl, HDL 50 mg/dl, Triglyceride 230 mg/dl RR 170/105; 93 Kg bei 167 cm. Vater Herzinfarkt mit 65 Jahren.	Nach Tabelle: 66 Punkte. Da es sich um eine postmenopausale Diabetikerin handelt, wird der Wert nicht durch 4 geteilt. Daher entspricht der Punktwert auf dem Zahlenstrahl einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von > 30,0%.	Diabetes mellitus plus mindestens 2 Risikofaktoren. 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von >20%. Dies entspricht einem hohen Risiko.	Bei bekannter Patientin, bei der bisher lebensstilverändernde Maßnahmen keine ausreichenden Effekte hatten, erfolgt eine Behandlung mit CSE-Hemmern; dennoch weiterhin Motivation zur Durchführung einer Gewichtsreduktion (BMI von 33,3) und Nichtrauchertraining.
46 jähriger Mann: bisher kardiovaskulär gesund, kein Diabetes, Nichtraucher, Gesamtcholesterin 295 mg/dl LDL 210 mg/dl, HDL 45 mg/dl, Triglyceride 140 mg/dl, RR 145/90, 94 kg bei 175 cm, neg. Familienanamnese	Nach Tabelle ergeben sich zunächst 43 Punkte. Dies entspricht auf dem Zahlenstrahl einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von 8,0%.	2 Risikofaktoren (Hypertension, Alter \geq 45 Jahre) = errechnetes Risiko durch den elektronischen Risikokalkulator: 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von 9%. Dies entspricht einem moderaten Risiko.	BMI 30,7 (Adipositas 1. Grades). Initiale Schritte: Gewichtsreduktion auf Normalgewicht, körperliche Bewegung und Herzgesunde Ernährung. Nach konsequentem, überwachtem Einhalten der nichtmedikamentösen Maßnahmen mit deutlicher Gewichtsreduktion sollten die Laborwerte und körperlichen Befunde nach 6 Monaten neu ermittelt werden.
69 jährige Frau: bisher kardiovaskulär gesund, kein Diabetes, Nichtraucherin Gesamtcholesterin 310 mg/dl LDL 200 mg/dl, HDL 60 mg/dl, Triglyceride 170 mg/dl RR 130/70, 63 Kg/165 cm, neg. Familienanamnese	Nach Tabelle: 52 Punkte. Da es sich um eine postmenopausale Nichtdiabetikerin handelt, wird der Wert durch 4 geteilt = Punktwert von 13. Dies entspricht auf dem Zahlenstrahl einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von < 1,0%.	Die Patientin weist einen Risikofaktor auf (Alter \geq 55 Jahre). Dies entspricht einem niedrigen Risiko.	Keine Maßnahmen erforderlich.

SCORE Deutschland

10-Jahres-Risiko für tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankung in der deutschen Bevölkerung



Anleitung zur Benutzung der für Deutschland geltenden Risikotabelle:

- Um das 10-Jahres-Risiko einer Person für Tod an kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Schlaganfall zu schätzen, suchen Sie bitte das entsprechende Tabellenrechteck gemäß Geschlecht, Alter und Rauchstatus auf. Innerhalb dieses Rechteckes suchen Sie bitte die Zelle auf, die am ehesten dem systolischen Blutdruck [mmHg] und dem Verhältnis von Gesamt-Cholesterin zu HDL-Cholesterin der Person entspricht.
- Der Einfluss der Lebenszeitexposition durch die Risikofaktoren kann erfasst werden, wenn man die Tabellen von unten nach oben liest. Dieses Vorgehen sollte gewählt werden, wenn jüngere Personen beraten werden.
- Personen mit geringem Risiko sollten beraten werden, wie sie ihr niedriges Risiko beibehalten können. Diejenigen Personen, die ein Risiko von 5% und darüber aufweisen oder dieses Risiko im mittleren Lebensalter erreichen werden, gelten als Hoch-Risiko-Personen und sollten besonders intensiv beraten, beobachtet und gegebenenfalls auch medikamentös behandelt werden.
- Zur Berechnung relativer Risiken sollte z.B. die entsprechende Risikokategorie eines Rauchers mit der eines gleichaltrigen Nichtrauchers jeweils mit systolischem Blutdruck < 140 mmHg und Gesamt-Cholesterin < 190 mg/dl verglichen werden. [Das relative Risiko liegt bei 2.]
- Die Risikotabelle gibt auch Hinweise auf die Wirkung von Veränderungen von einer Risikokategorie zur nächsten, z.B. wenn eine Person mit dem Rauchen aufhört oder erhöhte Cholesterinwerte oder Blutdruckwerte reduziert bzw. kontrolliert werden.

Modifizierungen des Risikos:

- Bitte beachten Sie, dass bei folgenden Situationen das Gesamtrisiko für Tod an Herz-Kreislauf-Erkrankungen höher sein kann als in der Tabelle angegeben:
 - Wenn sich die betreffende Person der nächsten Altersgruppe nähert.
 - Bei asymptomatischen Personen mit Hinweisen auf atherosklerotische Veränderungen [z.B. CT Scan, Echokardiographie und/oder Ultraschalluntersuchungen der Carotis].
 - Bei Personen mit ausgeprägter Familienanamnese für vorzeitige Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.
 - Bei Personen mit niedrigem HDL-Cholesterin, mit erhöhten Triglyceridspiegeln, mit gestörter Glukosetoleranz und mit erhöhten Werten für CRP, Fibrinogen, Homocystein, Apolipoprotein B oder Lp[a].
 - Bei übergewichtigen Personen und solchen mit geringer körperlicher Aktivität.



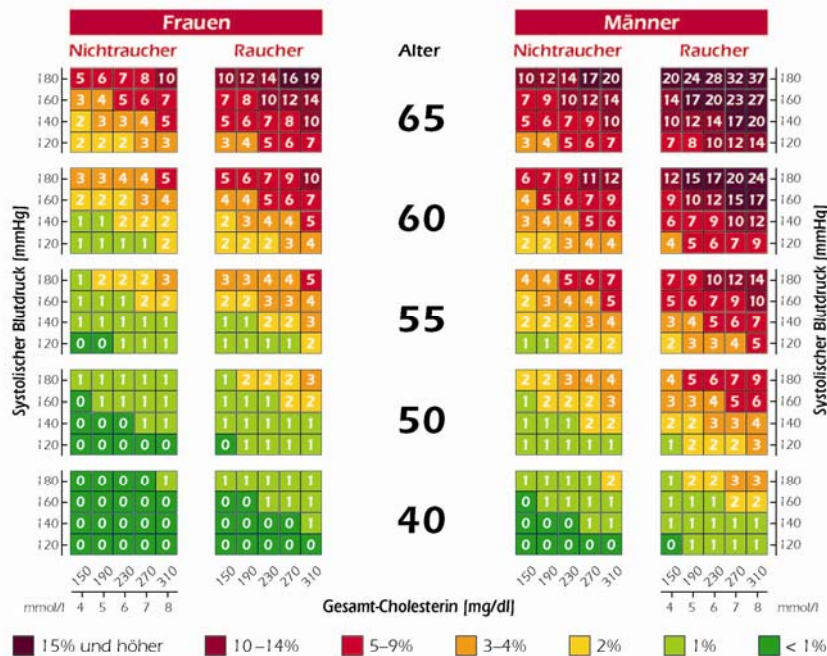
Adapted by Kiel U., Fitzgerald T., Gohlke H., Weilmann J. and Hense H.W. from the European Guidelines on CVD Prevention. Third Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003; 10 (Suppl 1): S1-S78. Reproduced with permission of ESC. © 2004 ESC.



Auch mit diesen Scoretabellen sind Risikoabschätzungen – hier für tödliche Ereignisse – möglich, sie werden in der Leitlinie jedoch nicht herangezogen.

SCORE Deutschland

10-Jahres-Risiko für tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankung in der deutschen Bevölkerung



Anleitung zur Benutzung der für Deutschland geltenden Risikotabelle:

- Um das 10-Jahres-Risiko einer Person für Tod an kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Schlaganfall zu schätzen, suchen Sie bitte das entsprechende Tabellenrechteck gemäß Geschlecht, Alter und Rauchstatus auf. Innerhalb dieses Rechtecks suchen Sie bitte die Zelle auf, die am ehesten dem systolischen Blutdruck [mmHg] und dem Gesamt-Cholesterin [mg/dl] der Person entspricht.
- Der Einfluss der Lebenszeitexposition durch die Risikofaktoren kann erfasst werden, wenn man die Tabellen von unten nach oben liest. Dieses Vorgehen sollte gewählt werden, wenn jüngere Personen beraten werden.
- Personen mit geringem Risiko sollten beraten werden, wie sie ihr niedriges Risiko beibehalten können. Diejenigen Personen, die ein Risiko von 5% und darüber aufweisen oder dieses Risiko im mittleren Lebensalter erreichen werden, gelten als Hoch-Risiko-Personen und sollten besonders intensiv beraten, beobachtet und gegebenenfalls auch medikamentös behandelt werden.
- Zur Berechnung relativer Risiken sollte z.B. die entsprechende Risikokategorie eines Rauchers mit der eines gleichaltrigen Nichtrauchers jeweils mit systolischem Blutdruck < 140 mmHg und Gesamt-Cholesterin < 190 mg/dl verglichen werden. [Das relative Risiko liegt bei 2.]
- Die Risikotabelle gibt auch Hinweise auf die Wirkung von Veränderungen von einer Risikokategorie zur nächsten, z.B. wenn eine Person mit dem Rauchen aufhört oder erhöhte Cholesterinwerte oder Blutdruckwerte reduziert bzw. kontrolliert werden.

Modifizierungen des Risikos:

- Bitte beachten Sie, dass bei folgenden Situationen das Gesamtrisiko für Tod an Herz-Kreislau-Erkrankungen höher sein kann als in der Tabelle angegeben:
 - Wenn sich die betreffende Person der nächsten Altersgruppe nähert.
 - Bei asymptomatischen Personen mit Hinweisen auf atherosklerotische Veränderungen [z.B. CT Scan, Echokardiographie und/oder Ultraschalluntersuchungen der Carotis].
 - Bei Personen mit ausgeprägter Familienanamnese für vorzeitige Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.
 - Bei Personen mit niedrigem HDL-Cholesterin, mit erhöhten Triglyceridspiegeln, mit gestörter Glukosetoleranz und mit erhöhten Werten für CRP, Fibrinogen, Homocystein, Apolipoprotein B oder Lp[a].
 - Bei übergewichtigen Personen und solchen mit geringer körperlicher Aktivität.



Adapted by Kai U. Frøgaard T., Gøtzsche H., Wållman J. and Heron H.W. from the European Guidelines on CVD Prevention. Third Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003; 10 (Suppl 1): S1-S78. Reproduced with permission of ESC. © 2003 ESC.



Auch mit diesen Scoretabellen sind Risikoabschätzungen – hier für tödliche Ereignisse – möglich, sie werden in der Leitlinie jedoch nicht herangezogen.

Empfehlungen zur Steigerung der körperlichen Aktivität [21]

Generell mehr körperliche Bewegung im Alltag wie Treppensteigen, Gartenarbeit, Hausarbeit		
Tägliche körperliche Bewegung mit mittlerer Intensität von mind. 30 min. (Dabei kann die Einheit in 10 min. Einheiten unterteilt werden. Bei langer Inaktivität kann das 30-Minuten-Ziel durch kontinuierlichen Aufbau über 4 Wochen erreicht werden.)	Beispiele für körperliche Belastung mittlerer Intensität:	
	Alltagsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> ■ 30 min. zügiges Gehen ■ 15 min. Treppen steigen ■ 30-45 min. Gartenarbeit ■ 30 min. Laub harken ■ 45-60 min. Auto putzen ■ 15 min. Schnee schaufeln ■ 45-60 min. Fenster/ Boden putzen 	Sportliche Aktivität: <ul style="list-style-type: none"> ■ 8 km Rad fahren in 30 min. ■ 15 min. Laufen ■ 30 min. intensives Tanzen ■ 20 min. Bahnen schwimmen ■ 15-20 min. Basketball ■ 15 min. Seil springen ■ 45-60 min. Volleyball
Sportliche Aktivität von 3-4 mal/Woche mit folgendem Aufbau der Trainingseinheiten:	<ul style="list-style-type: none"> ■ 5 min. Aufwärmphase ■ 30-60 min. Belastungsphase (50-75% des Maximalpulses {220 minus Alter in Jahren = Schläge pro Minute}) ■ 5 min. Abkühlphase 	
Rückmeldung von Warnzeichen an Überbelastung direkt zurück an den Arzt		

Insbesondere die Hypertriglyceridämie und niedrige HDL-Serumcholesterin-Werte sprechen auf eine gesteigerte körperliche Betätigung an. Kör-

perliche Aktivität stellt die Grundlage der Basisbehandlung hoher LDL-Spiegel dar.

➤ Studien mit Statinen und Fibraten im Bereich der Primärprävention

Studie/ Jahr	Eckdaten	Gesamtmortalität		p-Wert	NNT=1/ARR
		Kontrolle	Verum		
Statine					
WOSCOP (1995) [46] Pravastatin	6595 Männer 45-64 J. alt Dauer 4,9 Jahre LDL-C 192 auf 144 mg/dl	4,1 %	3,2 %	n.s.	111
AFCAPS/ TexCAPS (1998) [11] Lovastatin	6605 Männer 45-73 J. alt Frauen 55-73 J. alt Dauer 5,2 Jahre LDL-C 150 auf 112 mg/dl	2,3 %	2,4 %	n.s.	Nicht berechenbar, da negativer Effekt
ASCOT-LLA (2003) [39] Atorvastatin	10305, 40-79 J. alt Dauer 3,3 J. mit wenigstens 3 kardiovaskulären Risikofaktoren , LDL-C 133 auf 88 mg/dl	4,1 %	3,6 %	n.s.	
CARDS 2004 [8]	2838 Patienten mit Typ II Diabetes, Atorvastatin 10 mg gegen Placebo, 40-75 Jahre alt, 32 % Frauen, Studienabbruch nach mittlerer Beobachtungszeit von 3,9 Jahren. Patienten ohne bekannte KHK mit LDL Cholesterin von 154-540 mg/dl und mindestens einer folgenden Bedingung: Retinopathie, Albuminurie, Raucher, Hypertonie	GM 5,8 % Kardiovaskuläre Mortalität KM Placebo: 1,8 %	GM 4,3 % KM 0,6 %	0,059 (n.s.) keine Angaben zu p-Wert	-
		kombinierter Endpunkt: Herzinfarkt, Apoplex und koronare Revaskularisation 9 %	kombinierter Endpunkt: Herzinfarkt, Apoplex und koronare Revaskularisation: 5,8%	0,001	31
Fibrate					
Helsinki Heart Studie (1987) [14] Gemfibrozil	4081 Männer 40-55 J. alt Dauer 5 Jahre mit Dyslipidämie (nicht HDL-C > 200 mg/dl)	2,07	2,19	ns	Nicht berechenbar, da negativer Effekt

- Studien mit Statinen und Fibraten im Bereich der Sekundärprävention

Studie/ Jahr	Methode	Gesamtmortalität		p-Wert	NNT=1/ARR
		Kontrolle	Verum		
Statine					
4-S (1994) [38] Simvastatin	4444 KHK-Patienten, 35-70 J. Dauer 5,4 Jahre LDL-C von 188 auf 122 mg/dl	11,5 %	8,2 %	0,0003	30
CARE (1996) [37] Pravastatin	4159 KHK-Patienten, 21-75 J. Dauer 5 Jahre LDL-C von 139 auf 98 mg/dl	9,4 %	8,6 %	n.s.	125
LIPID (1998) [44] Pravastatin	9014 KHK-Patienten, 31-75 J. Dauer 6,1 Jahre LDL-C von 150 auf 113 mg/dl	14,1 %	11,0 %	< 0,0001	32
LIPID women subgroup (2003) [17] Pravastatin	1516 Frauen mit KHK, 31-75 J. Dauer 6 Jahre LDL-C von 158 auf 120 mg/dl	14,8 %	10,3 %	< 0,01	22
PROSPER (2002) [40] Pravastatin	5804 Gefäßkranke, 70-82 J. Dauer 3,2 Jahre LDL-C von 129 auf 97 mg/dl	10,5 %	10,3 %	n.s.	-
Heart Protection Study (2002) [18] Simvastatin	20 536 KHK, AVK, Diabetes, 40-80 J. Dauer 5 Jahre LDL-C von 131 auf 92 mg/dl	14,7 %	12,9 %	0,0003	56
		Behandlung mit 80 mg Atorvastatin	Behandlung mit 10 mg Atorvastatin		
Treating to New Targets (TNT) Investigators, 2005 [27].	10.001 Patienten mit KHK und LDL Cholesterin unter 130 mg/dl, 35-75 Jahre alt, 19 % Frauen, 4,9 Jahre Beobachtung, 80 mg Atorvastatin gegen 10 mg Atorvastatin	GM: 5,6%	5,5%	n.s.	
	Primärer Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität + nichtfataler Myocardinfarkt + Reanimation nach Herzstillstand + fataler und nichtfataler Apoplex	8,7%	10,9%	<0,01	45
	Leberwerterhöhung	1,2%	0,2%		100
Fibrate					
VA-HIT (1999) [5] Gemfibrozil	2531 KHK-Männer unter 74 J. Dauer 5,1 Jahre HDL-C von 32 auf 34 mg/dl, Cholesterin von 177 auf 170 mg/dl	21,7 %	17,3 %	0,006	23

Quelle: Tabelle nach AVR 2005 [25] S. 700, modifiziert und erweitert; NNT bezieht sich auf die jeweilige Beobachtungsdauer der Studie und ist nach Angaben dieser Tabelle berechnet.

➤ Übersicht über Risikomaße und statistische Kenngrößen

Beispiel aus der HOPE-Studie (modifiziert nach Lehmacher [28])

	kombinierter Endpunkt Herzinfarkt, Insult, kardiovaskulärer Tod		Summe
	ja	nein	
Patienten mit ACE-Hemmer	a = 651	b = 3994	a + b = 4645
Placebo	c = 826	d = 3826	c + d = 4652

Inzidenz	Inzidenz (= Risiko = Neuerkrankungsrate) der Exponierten: Inzidenz (Neuerkrankungsrate) der Nichtexponierten:	I_E $= a/a+b$ $= 651/4645$ $= 0,14 (14,0 \%)$ I_{NE} $= c/c+d$ $= 826/4652$ $= 0,178 (17,8 \%)$
Absolute Risikoreduktion (ARR)	Die Absolute Risikoreduktion errechnet sich aus der Differenz zwischen den Inzidenzen in der Placebo- und Verumgruppe (bzw. der beiden Studienarme) und zeigt, welcher Anteil der Behandelten von der Intervention profitiert.	ARR $= I_{NE} - I_E$ $= c/(c+d) - a/(a+b)$ $= 17,8 \% - 14 \%$ $= 3,8 \% \text{ Punkte}$
Relatives Risiko (RR)	Das Relative Risiko setzt die Inzidenzen der Verum- und Placebogruppe in Beziehung und zeigt, zu welchem Prozentsatz das in der Placebogruppe aufgetretene Ereignis in der Verumgruppe auftritt. Ein $RR < 1$ bedeutet, dass die Patienten von der Intervention profitieren, in der Verumgruppe sind in diesem Fall nur 78 % der Ereignisse der Placebogruppe aufgetreten.	RR $= I_E / I_{NE}$ $= 14 \% / 17,8 \%$ $= 0,78$
Relative Risikoreduktion (RRR)	Die Relative Risikoreduktion drückt die Verbesserung in Prozent aus. Sie wird berechnet als Anteil der absoluten Risikoreduktion am Risiko der Kontrollen, das als 100 % gesetzt wird. Im Beispiel würden 22 % der erkrankten Kontrollen von der Behandlung profitieren, 78 % nicht = therapieresistent.	RRR $= I_{NE} - I_E / I_{NE}$ $= ARR / I_{NE}$ $= 17,8 \% - 14 \% / 17,8 \%$ $= 0,22$
Number needed to treat (NNT)	Die Number needed to treat errechnet sich aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion und zeigt die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern.	NNT _{Beobachtungsdauer in Jahren} $= 1/ARR$ $= 1/0,038 = 26$
Number needed to harm (NNH)	Die Number needed to harm kann aus den Risikoraten für unerwünschte Ereignisse berechnet werden. Hieraus lässt sich, vergleichbar der NNT, darstellen, bei wie vielen behandelten Personen mit einem unerwünschten Ereignis zu rechnen ist. Die ARR ist die Differenz der UAW-Risikoraten der beiden Behandlungsarme.	NNH _{Beobachtungsdauer in Jahren} $= 1/ARR$
95 %-Konfidenzintervall	Das 95 %-Konfidenzintervall überdeckt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % den wahren Wert und lässt Rückschlüsse auf die Signifikanz zu.	

➤ Übersicht über Risikomaße und statistische Kenngrößen

Das relative Risiko und die relative Risikoreduktion sagen nichts über das Ausgangsrisiko und geben keinen Anhaltspunkt, ob eine Maßnahme klinisch relevant ist. Um die Bedeutung einer Intervention richtig einschätzen zu können, muss man das Ausgangsrisiko bzw. die absolute Risikoreduktion

kennen. Wie das folgende Beispiel zeigt, kann eine relative Risikoreduktion von 25% bedeuten, dass zur Verhinderung eines Ereignisses je nach der Risikorate der Kontrollgruppe einmal 20 und einmal 2000 Personen behandelt werden müssen.

Veränderung wichtiger Messgrößen in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko

Risikorate der Kontrollgruppe	Risikorate der Interventionsgruppe	Relatives Risiko	Relative Risikoreduktion	Absolute Risikoreduktion	Number needed to treat
I_{NE}	I_E	RR $= I_E / I_{NE}$	RRR $= (I_{NE} - I_E) / I_{NE}$	ARR $= I_{NE} - I_E$	NNT $= 1/ARR$
0,2 oder 20%	0,15 oder 15%	0,75	0,25	0,05 oder 5%-Punkte	20
0,02 oder 2%	0,015 oder 1,5%	0,75	0,25	0,005 oder 0,5%-Punkte	200
0,002 oder 0,2%	0,0015 oder 0,15%	0,75	0,25	0,0005 oder 0,05%-Punkte	2000

Quelle: modifiziert nach Kunz [26]

- Evidenzstärke der Studien
- Stufen der Empfehlung

Die Entscheidungen über die Inhalte und Empfehlungen der hier vorliegenden Leitlinien basieren auf den Konsensentscheidungen der »Leitlinien-gruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie«.

Jede Leitlinie enthält für ihre Aussagen und Empfehlungen Evidenzkategorien nach den Stufen A, B und C, die auf folgende Weise ermittelt wurden: In einem ersten Schritt erfolgte ein Vergleich mit Aussagen evidenzbasierter Leitlinien. Deren Evidenzkategorien wurden für gleichlautende Empfehlungen in der vorliegenden hausärztlichen Leitlinie übernommen. In einem zweiten Schritt wurden für Aussagen, die nicht auf diese Weise mit Evidenzkategorien zu versehen waren, durch die Leitlinienautoren eigene Literaturbewertungen

vorgenommen und die Studien sowie die darauf basierenden Empfehlungen entsprechenden Evidenzkategorien (s. u.) zugeordnet. Empfehlungen mit der Kategorie C beruhen auf Expertenerfahrung; zu diesen Aussagen liegen gegenwärtig keine gut belegten Studien vor. In den vorliegenden Leitlinien werden die verwendeten Stufen in geschweiften Klammern – z. B. {A} – zitiert.

Das nachstehende Stufenschema (Evidenztypen und die Nachdrücklichkeit der Empfehlungen) basiert auf dem Schema der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, US Department of Health and Human Service, 1993 [47]) und wurde der Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guideline Network entnommen.

Einteilung der Evidenzstärke (level of evidence, Übersetzung in Anlehnung an ÄZQ [34])

Grad und Evidenztyp

- Ia** Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien
- Ib** Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
- IIa** Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie
- III** Evidenz aufgrund einer gut angelegten nicht-experimentellen deskriptiven Studie (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien)
- IV** Evidenz aufgrund von Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen *und/oder* klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Stufen der Empfehlung

- A** Beruhend auf den Graden Ia und Ib des Evidenztyps, d. h. die Empfehlung stützt sich auf Veröffentlichungen guter Qualität, die mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie enthalten.
- B** Beruhend auf den Graden IIa, IIb und III des Evidenztyps; d. h. die Empfehlung stützt sich auf gut angelegte, nicht randomisierte, klinische Studien.
- C** Beruhend auf Evidenzgrad IV, d. h. die Empfehlung leitet sich ab aus Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Die Stufe C weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin.

» Empfehlung bei Multimorbidität

Bei Multimorbidität und damit verbundener Multimedikation muss zwischen dem möglichen Nutzen und dem möglichen Schaden einer Pharmakotherapie abgewogen werden. Die Studien, auf denen die Leitlinienempfehlungen beruhen, bilden Multimorbidität und Multimedikation in der Regel nicht ab. Für eine Entscheidung, ob bei bestehender Multimedikation eine weitere in den Leitlinien empfohlene Therapie durchgeführt werden soll, ist die Betrachtung von NNT und NNH hilfreich, sofern hierzu die Daten vorliegen. So kann zur Beurteilung von Verzichtbarkeit oder Unverzichtbarkeit einer Leitlinienempfehlung sowohl eine lebensverlängernde als auch eine bedeutende symptomatische Wirkung (z. B. Schmerzfreiheit) herangezogen werden.

Zur Kennzeichnung dieser Abwägung hat die Leitliniengruppe folgende Symbolik eingeführt:

\bar{V} = Verzichtbar

\bar{U} = Unverzichtbar

\bar{A} = Abwägen

Es ist der Leitliniengruppe bewusst, dass dies eine vereinfachende Darstellung ist und die Entscheidung für oder gegen eine Therapie im Einzelfall jeweils neu abzuwägen ist. Die Symbolik soll die Problematik der Multimedikation sensibilisieren und eine Hilfestellung bieten.

- Warum hausärztliche Leitlinien?
- Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien

Warum hausärztliche Leitlinien?

Es gibt zwar gegenwärtig bereits eine Vielzahl an Leitlinien, dennoch fehlt es an Handlungsempfehlungen, die sich auf häufige und typische Behandlungsanlässe beim Hausarzt beziehen. Aus diesem Grund wurde 1997 aus dem Kreis der Moderatoren der seit 1993 regelmäßig durchgeführten Pharmakotherapie zirkel in der KV Hessen die »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« in Zusammenarbeit mit PD Dr. Liselotte von Ferber (ehemalige Leiterin der Forschungsgruppe Primärmedizinische Versorgung, Köln) gegründet. Die Leitliniengruppe setzte sich zum Ziel, praxisgerechte, auf die Belange der hausärztlichen Versorgung zugeschnittene therapeutische Handlungsempfehlungen zu erarbeiten.

Der Hausarzt versorgt insbesondere chronisch kranke, ältere und multimorbide Patienten. Hierauf müssen die Leitlinien Bezug nehmen, da eine Behandlung jeder einzelnen Erkrankung (nach Leitlinien) zu einem komplexen und nicht durchführbaren medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsregime führen würde [6]. Nicht nur die Multimorbidität sondern auch die Frage nach der Evidenz von Behandlungsempfehlungen für ältere Patienten stellt ein Problem dar. Sucht man Studien, die die Therapieempfehlungen begründen, fällt auf, dass diese Patienten im Allgemeinen in klinischen Studien nicht eingeschlossen sind (häufig maximal 1 Begleitkrankheit). Das bedeutet, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den typischen, multimorbiden Hausarztpatienten stets besonders zu prüfen ist [22]. Dabei ist außerdem zu berücksichtigen, dass die üblicherweise bestehende Multimedikation zu schwer abschätzbaren Interaktionen und Complianceproblemen führen kann. Der Hausarzt ist deshalb gefor-

dert, eine Auswahl von Medikamenten zu treffen. Diese Problematik wird in jüngster Zeit auch international diskutiert [6].

Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien

Die Leitliniengruppe Hessen will den Hausarzt bei der Medikamentenauswahl unterstützen und hat sich deshalb bei der Aufzählung von Wirkstoffen in der Regel auf diejenigen beschränkt, die ihres Erachtens Wirkstoffe der ersten Wahl darstellen:

- Für das Arzneimittel liegt eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung vor,
- das Arzneimittel ist gut dokumentiert oder
- es besteht in der Leitliniengruppe ein Konsens über langjährige gute Erfahrungen in der hausärztlichen Praxis.

Selbstverständlich ist bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten auf andere nicht explizit in den Leitlinien genannte Wirkstoffe im Indikationsgebiet zurückzugreifen. Diese Abwägungen schließen auch die Empfehlung ein, dass bei Einleiten einer Therapie ein gesicherter therapeutischer Nutzen mit hoher Wahrscheinlichkeit bei einer verhältnismäßig großen Anzahl der zu behandelnden Patienten erreicht werden sollte. Die Anzahl der Patienten, die in Behandlung genommen werden muss, um bei **einem** Patienten einen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte stets mitbedacht werden (NNT: number needed to treat). Weiter muss der Hausarzt den möglichen Schaden des Arzneimittels abwägen, d. h. er muss die Relation zur NNH (number needed to harm) prüfen. In einigen Leitlinien sind die Endpunkte der wichtigsten Studien mit Angaben der Risiken und der NNT im Anhang dargestellt.

- Anforderungen an hausärztliche Betreuung
- Implementierung und Evaluation

Besondere Anforderungen an die hausärztliche Betreuung

Der Hausarzt ist der Ansprechpartner für den chronisch Kranken. Er hat im Unterschied zum Klinikarzt zusätzlich noch andere Aspekte in der Therapie zu berücksichtigen, wie z. B. die Überwachung des Therapieerfolges anhand von klinischen Messgrößen, altersbedingte Besonderheiten in der Therapie, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen, die Compliance und die Lebensqualität des Patienten sowie dessen Einbindung in die Therapieentscheidungen (shared decision making). Nicht zuletzt muss er auf die Wirtschaftlichkeit der Therapie achten. Zu den hausärztlichen Besonderheiten zählen auch die nichtmedikamentösen Verfahren, die in den hausärztlichen Leitlinien einen hohen Stellenwert haben und für die ebenfalls, soweit verfügbar, Studien und Evidenzstärken angegeben werden.

Die Beschränkung auf ausgewählte Wirkstoffe steht im Einklang mit Strategien zur Qualitätssicherung ärztlicher Verordnungsweise wie sie beispielsweise auch durch die WHO [12] oder auch im Rahmen von qualitätsgestützten Fortbildungsmaßnahmen und Qualitätssicherungsprogrammen in anderen Ländern gefordert und umgesetzt werden.

Implementierung und Evaluation der Leitlinie

Die von der Leitliniengruppe erarbeiteten Leitlinien werden zunächst mit den Moderatoren der Pharmakotherapie zirkel diskutiert und ggf. überarbeitet. Die Implementierung der Leitlinien erfolgt über die Zirkelarbeit. Jeder Teilnehmer erhält nicht nur eine Fassung der Leitlinie, sondern auch Materialien (sog. Manuale) zum Thema der Zirkelsitzung mit einer Einführung in das zu besprechende Krankheitsbild und seine Therapie. Die Unterlagen enthalten außerdem, beruhend auf den Verordnungen und Diagnosen aus den Praxen der Teilnehmer, eine Verordnungsanalyse, aus der mit Hilfe zentraler Indikatoren der Stand der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen, die sich auf die Pharmakotherapie beziehen, deutlich wird.

Nach Abschluss der Zirkelarbeit erfolgt die Evaluation, d. h. die Verordnungsdaten vor und nach der Zirkelarbeit werden in Bezug auf die Indikatoren zur Qualität und Wirtschaftlichkeit der Therapie vergleichend dargestellt und in einer eigenen Sitzung in den Pharmakotherapie zirkeln diskutiert.

Um Hinweise zur Beurteilung der Relevanz und zur Akzeptanz der Leitlinienempfehlungen zu erhalten, erfolgt durch die PMV forschungsgruppe in jeder Zirkelsitzung eine kurze Befragung zu den Leitlinien. Die Ergebnisse werden sowohl den Zirkelteilnehmern als auch der Leitliniengruppe vorgestellt.

Evidenzbasierte Patienteninformationen

- <http://www.akdae.de>
- <http://www.gesundheitsinformation.de>
- <http://www.herzstiftung.de>
- <http://www.patienten-information.de>
- <http://www.patientenleitlinien.de>
- <http://www.paritaet.org/hochdruckliga>
- <http://pharmnet-bund.de>

Die Leitlinie und den allgemeinen Leitlinienreport finden Sie im Internet unter

www.pmvforschungsguppe.de
> publikationen > leitlinien

oder auf den Seiten des ÄZQ:

Leitlinie:

[www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/
deutsch/pdf/hessendyslip](http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessendyslip)

Allgemeiner Leitlinienreport:

[www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/
deutsch/pdf/hessenleitlinienreport](http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenleitlinienreport)

Downloads nur zur persönlichen Nutzung

Rechtliche Hinweise zur Nutzung der Leitlinien – Haftungsausschluss

- Adressat der hausärztlichen Leitlinien sind Ärzte. Anfragen von Patienten können nicht beantwortet werden. Die Therapiehinweise stellen keine Empfehlung zur Selbstbehandlung für Patienten dar.
- Die Leitlinien wurden von Ärzten, den Mitgliedern der »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« mit großer Sorgfalt und unter Heranziehung aktueller Literatur erarbeitet. Dennoch kann für die Richtigkeit und Vollständigkeit keine Haftung übernommen werden.
- Dosierungsangaben wurden auf der Grundlage aktueller pharmakologischer Literatur und nach Herstellerangaben erstellt. Dennoch gilt auch hier die Eigenverantwortlichkeit; maßgeblich sind die Hinweise in den Packungsbeilagen und Fachinformationen. Die Hinweise auf Interaktionen und Nebenwirkungen stellen immer eine Auswahl dar.