

Aus dem

Charité Centrum für Human- und Gesundheitswissenschaften  
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Direktor: Professor Dr. med. Stefan N. Willich

Habilitationsschrift

**Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen aus  
epidemiologischer und sozialmedizinischer Perspektive**

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Epidemiologie und Sozialmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Falk Müller-Riemenschneider, MSc

geboren am 3. Mai 1976 in Wolfsburg

Eingereicht:	August 2010
Datum der Habilitation:	18. April 2011
Dekanin:	Professor Dr. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter:	Prof. Dr. Dr. Leitzmann
2. Gutachter:	Prof. Dr. König

# INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungen .....	3
1. Einleitung .....	4
1.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen .....	4
1.2. Prävention .....	8
1.3. Modifizierbare Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen .....	11
1.4. Bedeutung modifizierbarer Risikofaktoren .....	20
1.5. Das globale kardiovaskuläre Risiko .....	24
2. Fragestellungen der eigenen Originalarbeiten .....	26
2.1. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie kardiovaskulärer Erkrankungen und modifizierbarer Risikofaktoren .....	26
2.1.1. Trends der KHK Mortalität in Deutschland .....	26
2.1.2. Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren bei Jugendlichen in Deutschland .....	27
2.1.3. Gesundheitsökonomische Bedeutung der Adipositas in Europa .....	28
2.2. Strategien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen .....	29
2.2.1. Barrieren des Einsatzes von Risikoscores bei gesunden Erwachsenen .....	29
2.2.2. Effektivität von Interventionen zur Förderung der körperlichen Aktivität .....	30
2.2.3. Effektivität nichtmedikamentöser Maßnahmen der Sekundärprävention .....	31
2.2.4. Kosteneffektivität von Interventionen zur Förderung der körperlichen Aktivität .....	32
3. Diskussion .....	33
3.1. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie kardiovaskulärer Erkrankungen und modifizierbarer Risikofaktoren .....	33
3.2. Strategien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen .....	39
4. Zusammenfassung .....	48
5. Literaturverzeichnis .....	50
Danksagung .....	71
Erklärung .....	72

# ABKÜRZUNGEN

AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
BIP	Bruttoinlandsprodukt
CVD	Cardiovascular diseases
EU	Europäische Union
EUROASPIRE	European action on secondary prevention through intervention to reduce events
HDL	High density lipoprotein
HIV	Human immunodeficiency virus
ICD	International Classification of Diseases
IDL	Intermediate density lipoprotein
IHD	Ischaemic heart disease
KHK	Koronare Herzerkrankung
KIGGS	Kinder- und Jugendsurvey
LDL	Low density lipoprotein
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
QALY	Quality-adjusted life-years
s.	siehe
VLDL	Very low density lipoproteins
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZVK	Zerebrovaskuläre Erkrankungen

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Herz-Kreislaufkrankungen stellen eine wichtige Ursache für Behinderung und vorzeitige Sterblichkeit dar. In der Europäischen Union sind Herz-Kreislaufkrankungen jährlich für mehr als 2 Millionen Todesfälle verantwortlich und machen damit 42% aller Todesursachen aus (1). Dabei sind sie bei Frauen für etwa 45% und bei Männern für etwa 38% aller Todesfälle verantwortlich (1). Auch wenn der Anteil Herz-Kreislaufbedingter Todesfälle in Entwicklungsländern geringer ist, stellen sie nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auch dort mittlerweile die häufigsten Todesursachen (2;3).

**TABELLE 1 DIE 10 HÄUFIGSTEN TODESURSACHEN IN ENTWICKLUNGSLÄNDERN UND INDUSTRIENATIONEN (MODIFIZIERT NACH WELTGESUNDHEITSORGANISATION "GLOBAL HEALTH RISKS"(3))**

Entwicklungsländer			Industrienationen		
Erkrankungsgruppe	Todesfälle		Erkrankungsgruppe	Todesfälle	
	Millionen	%		Millionen	%
Ischämische Herzerkrankung	5,70	11,8	Ischämische Herzerkrankung	1,36	17,3
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	4,61	9,5	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	0,78	9,9
Untere Atemwegs-erkrankungen	3,41	7,0	Lungenkrebs	0,46	5,8
Perinatale Zustände	2,49	5,1	Untere Atemwegs-erkrankungen	0,34	4,4
HIV/ AIDS	2,55	5,3	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	0,30	3,8
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2,38	4,9	Darmkrebs	0,26	3,3
Durchfallerkrankungen	1,78	3,7	Demenzerkrankungen	0,21	2,6
Tuberkulose	1,59	3,3	Diabetes Mellitus	0,20	2,6
Malaria	1,21	2,5	Brustkrebs	0,16	2,0
Straßenverkehrsunfälle	1,07	2,2	Magenkrebs	0,15	1,9
<b>Summe</b>	<b>26,8</b>	<b>55,3</b>	<b>Summe</b>	<b>4,2</b>	<b>53,6</b>

HIV: Human immunodeficiency virus, AIDS: Acquired immune deficiency syndrome

Die Definition der Erkrankungsgruppe Herz-Kreislaufkrankungen ist allerdings nicht in allen Fällen einheitlich. International gebräuchlich ist die Bezeichnung "cardiovascular diseases" (CVD), zu denen im Allgemeinen sämtliche Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zählen

(4). Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) zählt zu den Krankheiten des Kreislaufsystems die in Tabelle 2 aufgeführten Diagnosen. Zu den kardiovaskulären Erkrankungen im engeren Sinne werden insbesondere die Erkrankungen des Kreislaufsystems gezählt, deren pathologische Ursache die Atherosklerose darstellt. Unter den kardiovaskulären Krankheiten stellen die koronare Herzkrankheit (KHK), der akute Myokardinfarkt und der Apoplex gemessen an der Zahl der damit verbundenen Todesfälle, die wichtigsten Erkrankungen dar. Bei Verwendung des Begriffs kardiovaskuläre Erkrankungen orientiert sich die vorliegende Arbeit im Wesentlichen an dieser engeren Begriffsbestimmung.

**TABELLE 2 KRANKHEITEN DES KREISLAUFSYSTEMS (KAPITEL IX), INTERNATIONALE STATISTISCHE KLASSEFIKATION DER KRANKHEITEN UND VERWANDTER GESUNDHEITSPROBLEME, 10. REVISION (ICD-10) (5).**

ICD	Krankheitsgruppen
<b>I00-I02</b>	Akutes rheumatisches Fieber
<b>I05-I09</b>	Chronische rheumatische Herzkrankheiten
<b>I10-I15</b>	Hypertonie [Hochdruckkrankheit]
<b>I20-I25</b>	Ischämische Herzkrankheiten
<b>I26-I28</b>	Pulmonale Herzkrankheit und Krankheiten des Lungenkreislaufes
<b>I30-I52</b>	Sonstige Formen der Herzkrankheit
<b>I60-I69</b>	Zerebrovaskuläre Krankheiten
<b>I70-I79</b>	Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren
<b>I80-I89</b>	Krankheiten der Venen, der Lymphgefäße und der Lymphknoten, anderenorts nicht klassifiziert
<b>I95-I99</b>	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems

Erklärung: Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien (Q00-Q99); Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten (A00-B99); Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben (P00-P96); Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90); Komplikationen der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes (O00-O99); Neubildungen (C00-D48); Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (R00-R99); Systemkrankheiten des Bindegewebes (M30-M36); Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00-T98); Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome (G45.-)

In den meisten westlichen Industrienationen hat die Zahl der durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingten Todesfälle bereits etwa seit den 70er Jahren stetig abgenommen,

wohingegen diese Entwicklung in osteuropäischen Ländern häufig weniger stark ausgeprägt oder teilweise sogar gegenteilig war (s. Abbildung 1 und 2) (6). Als ursächlich für den Rückgang der Mortalität gelten einerseits die Reduktion der Prävalenz wichtiger Risikofaktoren in Bevölkerungen und andererseits verbesserte Behandlungs- und Therapieoptionen für bereits Erkrankte (7;8).

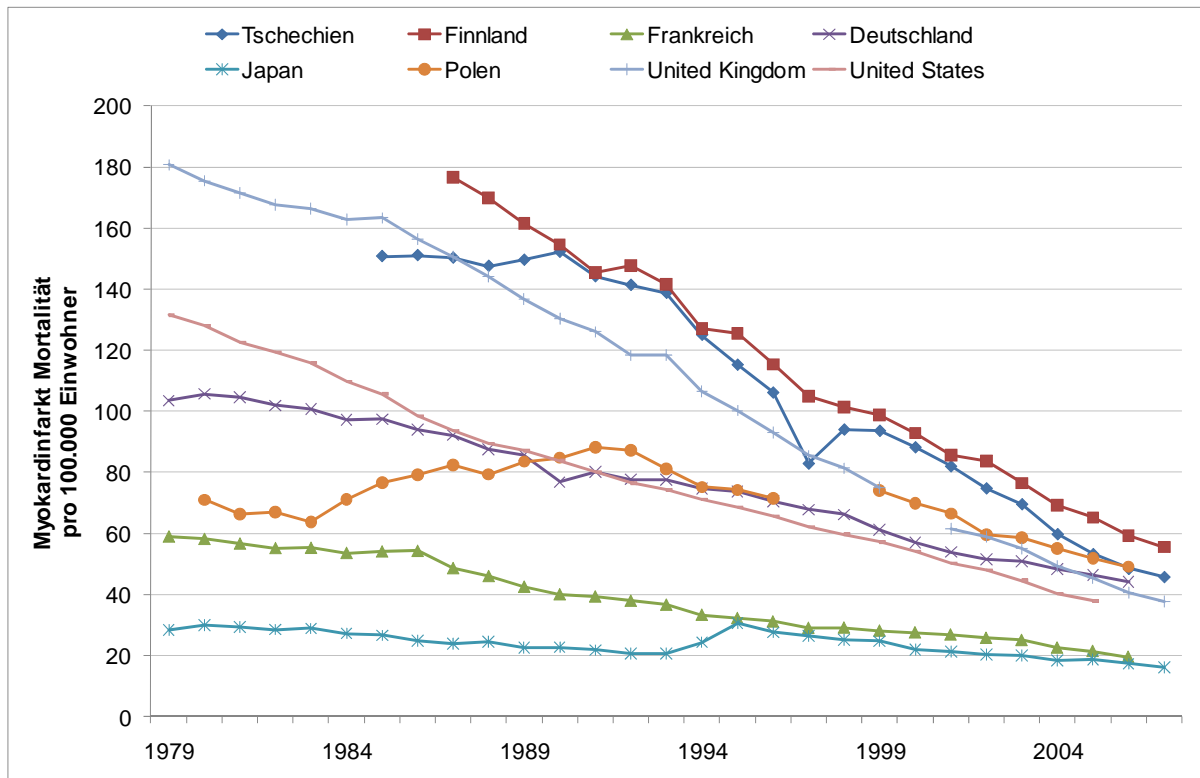
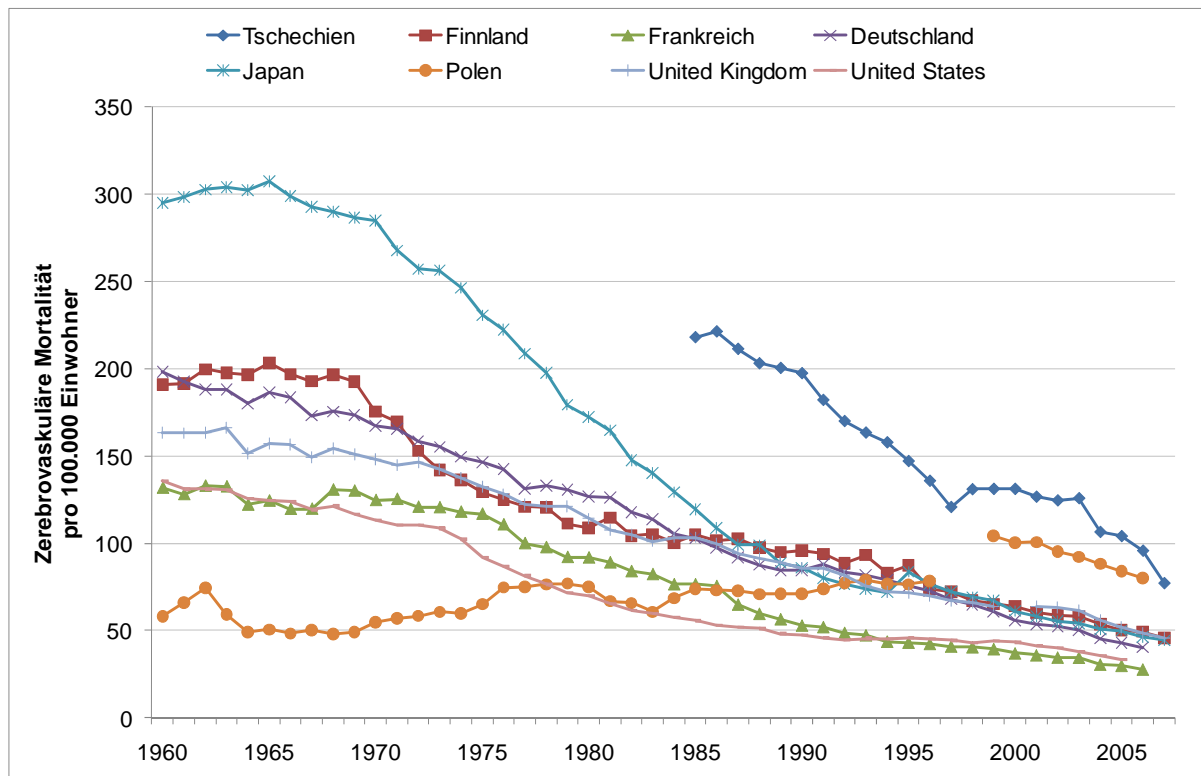


ABBILDUNG 1 TRENDS DER MYOKARDINFARKT MORTALITÄT AUSGEWÄHLTER LÄNDER (EIGENE DARSTELLUNG NACH OECD HEALTH DATA 2009 (9))

Was die Prävalenz wesentlicher Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen betrifft, ist jedoch seit mehreren Jahrzehnten eine weniger positive Entwicklung zu beobachten. Aus diesem Grund wurde in der jüngsten Vergangenheit zunehmend in Frage gestellt, ob sich die beobachteten Rückgänge der altersstandardisierten kardiovaskulären Sterblichkeit und der damit verbundenen Zunahme der Lebenserwartung auch in der Zukunft fortsetzen werden, oder ob es nicht eher zu einer Stagnation bzw. gegenteiligen Entwicklung kommen könnte (10). Untersuchungen aus den USA und Großbritannien geben bereits jetzt Hinweise für eine derartige Entwicklungen in ausgewählten Bevölkerungsgruppen (7;11). Darüber hinaus finden sich nach wie vor erhebliche Verteilungsunterschiede kardiovaskulärer Erkrankungen in Abhängigkeit vom Geschlecht, Alter, sozioökonomischen Faktoren, ethnischer Abstammung und regionalen Faktoren (1;12-15). Eine Reduktion dieser substantiellen Unterschiede sowie die Fortsetzung der insgesamt positiven Mortalitätsentwicklung stellen

aus sozialmedizinischer Perspektive wichtige Ziele für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in der Zukunft dar.



**ABBILDUNG 2 TRENDS DER ZEREBROVASKULÄREN MORTALITÄT AUSGEWÄHLTER LÄNDER (EIGENE DARSTELLUNG NACH OECD HEALTH DATA 2009 (9))**

Zusätzlich zu den individuellen Konsequenzen kardiovaskulärer Erkrankungen, die sich in Einschränkung der Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Lebenserwartung äußern, gehen sie mit erheblichen ökonomischen und gesellschaftlichen Konsequenzen einher. Aktuelle Daten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) zeigen, dass die Gesundheitsausgaben der meisten Länder in vergangenen Jahrzehnten erheblich gestiegen sind und zwar in einem größeren Maße als das durchschnittliche Wirtschaftswachstum (16). Die relative Höhe der Ausgaben für Gesundheitsleistungen gemessen am Bruttoinlandsprodukt (BIP) spiegelt diesen Anstieg wider. Während die durchschnittlichen Gesundheitsausgaben der OECD Länder in den 70er Jahren noch etwa 5% betragen, stiegen sie bis zum Jahr 2003 auf etwa 9% an. Wobei sie in einzelnen Ländern noch deutlich höher liegen können und beispielsweise in den USA etwa 16% des BIP ausmachen (16). Wichtige Ursachen für den Anstieg der Gesundheitsausgaben sind demographische Veränderungen mit Zunahme der älteren Bevölkerung, Anstieg der Häufigkeit chronischer Erkrankungen und von Personen mit Multimorbidität, sowie die Entwicklung innovativer und häufig kostenintensiver Therapieverfahren. Trotz des Anstiegs

der für die Gesundheit verfügbaren finanziellen Mittel resultieren Ausgabensteigerungen in erheblichen Finanzierungsproblemen vieler Gesundheitssysteme und gehen mit einer zunehmenden Ressourcenknappheit einher. Die Versuche Kosteneinsparungen zu realisieren, Gesundheitsausgaben zu reduzieren und kostensparende Versorgungssysteme zu entwickeln sind daher zahlreich. Oft beinhalten sie auch die Evaluation der Kosteneffektivität verschiedener neuer Interventionen, um auf dieser Basis Entscheidungen über deren Erstattung in Gesundheitssystemen treffen zu können.

## 1.2. PRÄVENTION

Präventionsmaßnahmen verschiedenster Bereiche haben in vergangenen Jahrzehnten zu erheblichen Verbesserungen des Gesundheitszustands und der Lebenserwartung der Bevölkerung geführt. Hygienische Bedingungen, Schutzimpfungen und Interventionen bei kardiovaskulären Risikofaktoren sind nur einige Beispiele, die zur gesundheitlichen Verbesserung der Bevölkerung in vielen Ländern beigetragen haben. Gemeinsam ist den präventiven Maßnahmen zur Krankheitsverhütung, dass sie versuchen durch gezielte Aktivitäten das Auftreten von gesundheitlichen Schädigungen zu verhindern, weniger wahrscheinlich zu machen oder zu verzögern (17). Die ursprüngliche epidemiologische Einteilung von Präventionsmaßnahmen orientierte sich am Zeitpunkt im Verlauf der Krankheitsentstehung in Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention (18). Modifikationen seit dieser ursprünglichen Gliederung führten z.B. zur Ergänzung der Primordialprävention als Vorstufe der Primärprävention (19;20).

Nach der epidemiologischen Definition von Präventionsmaßnahmen handelt es sich bei der primordialen Prävention im eigentlichen Sinn um Gesundheitsförderung. Die vorbeugenden Aktivitäten der Gesundheitsförderung streben an, gesundheitsrelevante Lebensbedingungen und -weisen von Menschen zu beeinflussen (20). Im Gegensatz zur Krankheitsprävention stehen hierbei nicht bestimmte Risikofaktoren im Vordergrund, sondern es wird der Frage nachgegangen, wie und wo Gesundheit geschaffen werden kann (21). Als zentrale Bereiche der Gesundheitsförderung wurden in der Ottawa-Charta 1986 die folgenden fünf Aspekte definiert: Entwicklung einer gesundheitsförderlichen Politik, die Schaffung gesundheitsförderlicher Lebenswelten, Unterstützung gesundheitsförderlicher Gemeinschaftsaktionen, Neuorientierung der Gesundheitsdienste und die Förderung der Entwicklung persönlicher Kompetenzen. Die Primärprävention richtet sich an Bevölkerungsgruppen, die aufgrund der Lebensbedingungen oder persönlicher Eigenschaften potentiell dem Risiko ausgesetzt sind, gesundheitsgefährdende Verhaltensweisen auszubilden. Ziel primärpräventiver Aktivitäten ist es somit, Risikofaktoren für die Ausbildung bestimmter Erkrankungen und Verhaltensweisen zu reduzieren oder zu beseitigen. Die Sekundärprävention richtet sich üblicherweise an Personen, bei denen erste



Krankheitszeichen zu erkennen sind und die somit als gefährdet eingestuft werden müssen. Maßnahmen der Sekundärprävention umfassen in erster Linie die Erkennung symptomloser Erkrankungsstadien und die Initiierung frühzeitiger Behandlungsoptionen (17). Die Tertiärprävention richtet sich an bereits erkrankte Personengruppen, mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung sowie Komplikationen und Spätschäden zu verhindern. Ziel ist weiterhin die möglichst vollständige Wiederherstellung von Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Einen wichtigen Bestandteil der Tertiärprävention stellt die Rehabilitation dar.

Diese Einteilung der Stadien der Prävention ist jedoch nicht unumstritten und findet nicht gleichermaßen in allen Bereichen des Gesundheitssystems Anwendung. Dies ist unter anderem auf Schwierigkeiten der Abgrenzung von Risikofaktoren und Krankheit zurück zu führen. Je nach Perspektive können Präventionsmaßnahmen bezogen auf ein und denselben Zustand (z. B. Hypertonie als eigenständige Erkrankung oder Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen) danach unterschiedlichen Stadien der Prävention zugeordnet werden (20). Vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Erkrankungen erschwert der kontinuierliche Entstehungsprozess atherosklerotischer Gefäßveränderungen die klassische Einteilung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Krankheitsentstehung. Auch aus diesen Gründen besteht eine Diskrepanz zwischen der üblichen Einteilung und der im Kontext von Herz-Kreislaufkrankungen verwendeten Herangehensweise, nach der Präventionsmaßnahmen üblicherweise lediglich in Primär- und Sekundärprävention differenziert werden. Dabei wird der Begriff der Primärprävention als Verhinderung des Entstehens kardiovaskulärer Ereignisse bzw. atherosklerotischer Gefäßveränderungen definiert und nicht die Verhinderung der Entstehung von Risikofaktoren. Die Sekundärprävention beinhaltet im Gegensatz zur epidemiologischen Definition Maßnahmen zur Reduktion von Risikofaktoren bei Personen mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen oder auch bei Personen, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben und nicht ausschließlich als die Modifikation von Risikofaktoren bevor ein Ereignis auftritt (22). Die Übergänge zwischen Primär- und Sekundärprävention stellen sich dabei jedoch unscharf dar und Präventionsmaßnahmen sind daher nicht in allen Fällen klar zuordenbar.

Neben der Einteilung in Stadien der Prävention nach dem Zeitpunkt der Krankheitsentstehung werden Präventionsstrategien nach Art der Zielgruppe differenziert. Unterschieden werden dabei Strategien, die sich auf die Gesamtbevölkerung beziehen und solche, die sich auf bestimmte Teilgruppen oder Risikogruppen der Bevölkerung beziehen. Je nach Zielgruppe können die Maßnahmen folglich einerseits als „Bevölkerungsstrategien“ oder „universelle Strategien“ und andererseits als „Hochrisikostrategien“ oder „spezifische Strategien“ bezeichnet werden (20). Verschiedene Stärken und Schwächen von Hochrisiko- bzw. Bevölkerungsstrategien müssen bei der Auswahl der Strategie berücksichtigt werden

und wurden von Schwartz et al. diskutiert (17). Als besondere Stärken der Hochrisikostategie müssen demnach die folgenden Aspekte betrachtet werden:

- Die präventive Intervention ist dem Individuum angemessen, da sie genau auf dessen Risiken abzielt
- Vermeidung von Interferenzen mit den Personen, die nicht betroffen sind
- Hohe Akzeptanz der Ärzte und Patienten, da diese Art der Prävention bereits fester Bestandteil des Versorgungssystems ist
- Kann kosteneffektive Nutzung von Ressourcen ermöglichen ebenso wie ein verbessertes Nutzen-Risiko Verhältnis, da sich Interventionen auf die Risikogruppe beschränken

Schwächen dieser Strategie liegen hingegen in den folgenden Aspekten begründet:

- Prävention wird medikalisiert, da Hochrisikopatienten als solche hervorgehoben werden
- Palliative und temporäre Effekte, da die Ursachen der Probleme vielfach bestehen bleiben
- Soziale Bezüge und Lebensweisen werden vielfach nicht adäquat berücksichtigt
- Die Auswahl der Hochrisikogruppe beruht auf Wahrscheinlichkeiten und erlaubt keine individuelle Vorhersage der Erfolgs

Zusätzlich zur Definition der Präventionsstrategien nach der jeweiligen Zielgruppe, ist eine Unterscheidung von Präventionsstrategien in Maßnahmen der Verhaltens- und Verhältnisprävention möglich. Die verhältnisbezogenen Maßnahmen (Verhältnisprävention) streben eine Veränderung der Lebensbedingungen an, um dadurch den Gesundheitszustand der Zielpersonen zu verbessern (20). Hierzu können normativ-regulatorische Maßnahmen, wie auch strukturelle Veränderungen der Umwelt gezählt werden. Verhältnispräventive Maßnahmen z.B. des Tabakkonsums sind Altersrestriktionen für den Kauf von Zigaretten, Werbeverbote für die Tabakindustrie, Rauchverbote an öffentlichen Plätzen und ökonomische Anreize in Form einer Erhöhung der Tabaksteuer. Im Gegensatz dazu versuchen die verhaltensbezogenen Maßnahmen (Verhaltensprävention) nicht durch Umweltbedingungen, sondern durch direkte Einflussnahme auf das individuelle Gesundheitsverhalten eine Verbesserung des Gesundheitszustands zu erreichen (20). Der Verhaltensprävention liegen pädagogische und psychologische Interventionsstrategien

zugrunde, die auch als edukative Verfahren bezeichnet werden können (20). Basierend auf der Annahme von Einsicht und Veränderungsbereitschaft der Individuen verwenden verhaltenspräventive Aktivitäten Maßnahmen der Erziehung und Bildung, Aufklärung, Vermittlung von Informationen, Beratung, Verhaltenstraining und Strategien zur Förderung der individuellen Kompetenzen. Dadurch wird die Vermittlung von Strategien zur Problemlösung, Bewältigung von Lebenssituationen, Umgang mit Stress sowie der Förderung von Persönlichkeitsmerkmalen und -eigenschaften angestrebt (19;20). Beispielhaft für derartige Maßnahmen sind Veranstaltungen zur Schulung von Patienten, Aufklärungsfilme oder Broschüren sowie Unterrichtseinheiten an Schulen zur Information über Risikoverhalten und deren potentielle Effekte auf die Gesundheit.

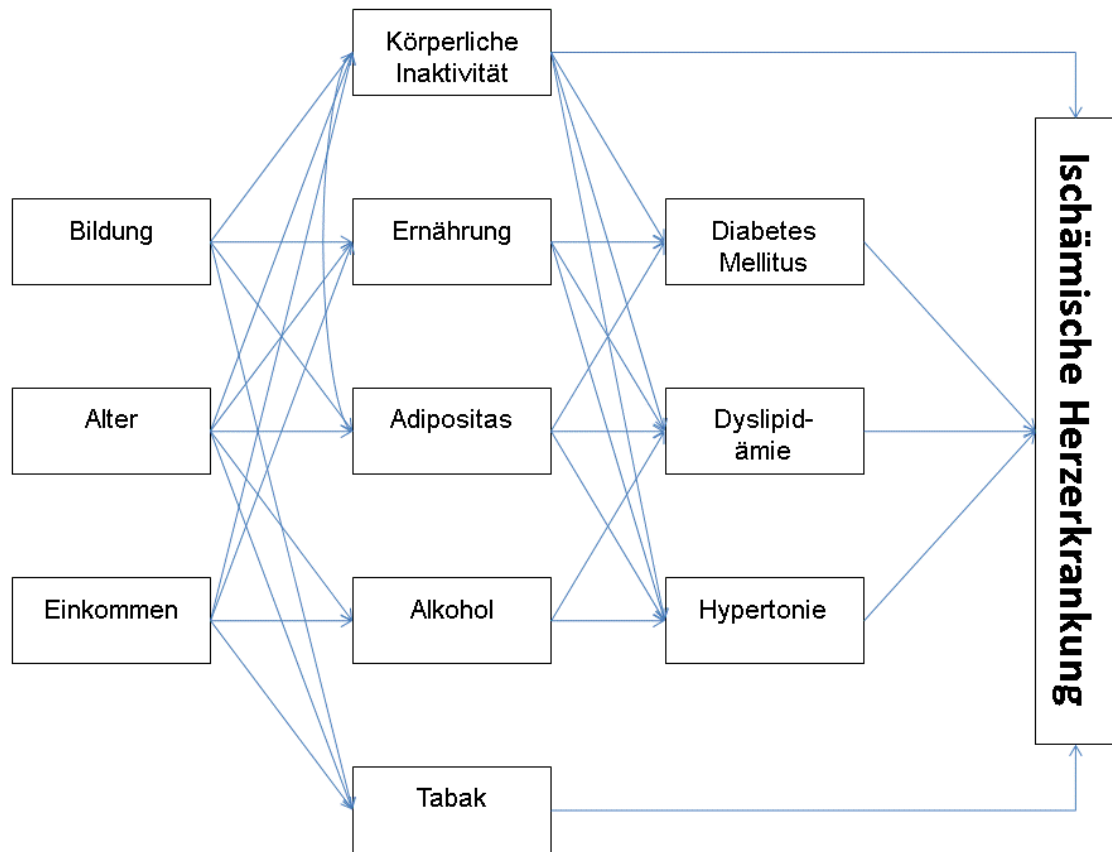
Die aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen verzichten auf die dargestellten Einteilungen der Präventionsstrategien im klassischen Sinn. Stattdessen wird eine Dreiteilung vorgenommen, die für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eine Bevölkerungs-, Hochrisiko- und Sekundärprävention differenziert. Dabei streben Bevölkerungsstrategien eine Reduktion der Inzidenz von Herz-Kreislaufkrankungen durch positive Beeinflussung der Häufigkeit von Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene an. Hierzu können sowohl Strategien der Verhaltensprävention mit dem Ziel der Lebensstilmodifikation als auch Veränderungen der Umweltbedingungen im Sinne der Verhältnisprävention eingesetzt werden. Präventionsstrategien auf individueller Ebene sind einerseits die Hochrisiko Primärprävention und andererseits die Sekundärprävention. Dabei richtet sich die Hochrisiko Primärprävention an gesunde Personen die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Die Sekundärprävention richtet sich, entsprechend der in der Kardiologie üblichen Definition, an Personen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder bereits aufgetretenen kardiovaskulär bedingten Organschäden (4).

### 1.3. MODIFIZIERBARE RISIKOFAKTOREN KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

Den kardiovaskulären Erkrankungen im engeren Sinne, liegt die Systemerkrankung Atherosklerose zugrunde, deren Entstehung multifaktoriell ist und von vielfältigen Risikofaktoren abhängig (23). Der Begriff Risikofaktor ist ursprünglich auf die Framinghamstudie zurück zu führen, in der zahlreiche Faktoren identifiziert wurden, die mit der Entstehung der KHK assoziiert waren. Die Definition des Begriffs ist jedoch keineswegs einheitlich. Teilweise werden Faktoren als Risikofaktor bezeichnet, wenn ein rein statistischer Zusammenhang zwischen diesem Faktor und dem Auftreten eines Ereignisses (einer Erkrankung) besteht ohne das diese jedoch ursächlich wären. Vielfach werden Faktoren jedoch auch nur dann als Risikofaktor bezeichnet, wenn neben dem statistischen

Zusammenhang zusätzlich auch der ursächliche, kausale, Zusammenhang besteht bzw. sehr wahrscheinlich ist. In der Verwendung des Begriffs modifizierbarer Risikofaktor orientiert sich die vorliegende Arbeit an der Definition des "Dictionary of Epidemiology", nach der modifizierbare Risikofaktoren dadurch gekennzeichnet sind, dass sie mit Hilfe geeigneter Maßnahmen beeinflussbar sind, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung reduziert werden kann. Modifizierbare Risikofaktoren stellen nach dieser Definition stets kausale Faktoren dar.

Auch eine einheitliche Benennung und Einteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren existiert jedoch nicht. Grundy et al. beispielsweise klassifizierten wichtige Haupt-Risikofaktoren, prädisponierende Faktoren und sonstige Risikofaktoren (24). Die WHO betont die Komplexität des Prozesses der Krankheitsentstehung über einen jahrzehntelangen Verlauf, der in vielfältiger Weise von sozioökonomischen-, Umwelt- und Umgebungsfaktoren sowie von individuellen Verhaltensweisen abhängig ist (s. Abbildung 3). Daraus ergeben sich vielfältige Möglichkeiten der Intervention zur Modifikation von Risikofaktoren. Mehrere hundert potentielle Risikofaktoren wurden in Zusammenhang mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen gebracht, jedoch konnte insbesondere für einige eng mit dem Lebensstil assoziierte modifizierbare Risikofaktoren deren besondere Bedeutung für Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen unzweifelhaft nachgewiesen werden (24-26). Sie werden daher im Rahmen aktueller Leitlinien der deutschen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der WHO besonders berücksichtigt (4;26;27). Ein Überblick über die bestehende Evidenz für die Bedeutung dieser wichtigen modifizierbaren Risikofaktoren wird im Folgenden gegeben. Von den modifizierbaren Risikofaktoren werden im Allgemeinen die nicht modifizierbaren oder konstitutionellen Risikofaktoren abgegrenzt, zu denen Alter, Geschlecht und genetische Prädisposition zählen (27).



**ABBILDUNG 3 WICHTIGE KAUSALE ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN UND ISCHÄMISCHER HERZERKRANKUNG UNTER BERÜCKSICHTUNG EINIGER AUSGEWÄHLTER ABER NICHT ALLER KAUSALER ZUSAMMENHÄNGE (MODIFIZIERT NACH WHO (3)).**

### Tabakkonsum

Der kausale Zusammenhang zwischen Rauchen, sowohl aktiv als auch passiv, und kardiovaskulären Erkrankungen konnte in zahlreichen großangelegten Kohortenstudien und Metaanalysen eindeutig nachgewiesen werden (28-33). Dabei zeigt sich bereits bei einer sehr geringen Anzahl gerauchter Zigaretten eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und es finden sich deutliche Hinweise für eine ausgeprägte Dosis-Wirkungsbeziehung (34). Darüber hinaus gibt es ähnlich eindeutige Hinweise für eine Prognoseverbesserung durch Rauchverzicht bei Personen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (35). So wurde beispielsweise gezeigt, dass ein Rauchstopp bei Patienten mit KHK zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um etwa 36% führen kann (36). In der in 52 Ländern durchgeführten Interheart Studie, die den Einfluss wichtiger modifizierbarer Risikofaktoren auf das Herzinfarktisiko untersuchte, stellte Tabakkonsum den am zweitstärksten mit Herzinfarkten assoziierten Faktor dar. Es gibt jedoch auch deutliche Hinweise dafür, dass es bei Gesunden nach Raucherentwöhnung zu einer Annäherung des Mortalitäts- und des kardiovaskulären Risikos an das der Normalbevölkerung kommt. Studien konnten zwar eine vollständige

Reversibilität innerhalb von 10 Jahren beobachten, die Datenlage zur genauen Dauer dieses Prozesses stellt sich jedoch gegenwärtig uneinheitlich dar (37-41). Ergebnisse des 50-jährigen Follow-Up der British Doctors Study bestätigen diese Hinweise und zeigen, dass sich mit zunehmend früherer Raucherentwöhnung die Mortalität der von Nierauchern annähert (42). Rauchverzicht bzw. die vollständige Entwöhnung des Rauchens stellen daher mit die wichtigsten Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen dar.

### Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Aktivität ist unabhängig von Geschlecht, Alter und anderen Risikofaktoren mit einer deutlichen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sowie der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität verbunden (43-48). Es gibt deutliche Hinweise für eine Zunahme der positiven Gesundheitseffekte mit zunehmendem Umfang und Intensität der körperlichen Aktivität, jedoch bestehen umfangreiche positive Effekte bereits bei moderater Dosierung (48-50). Neben dem Umfang körperlicher Aktivität, ist die körperliche Leistungsfähigkeit oder Fitness unabhängig mit dem Gesundheitszustand und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität assoziiert (51;52). Je höher die körperliche Fitness, desto geringer die Mortalität. Wie in der Primärprävention ist gesteigerte körperlicher Aktivität und Fitness auch bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung mit erheblichen Risikoreduktionen verbunden, weswegen körperliches Training von jeher einen zentralen Bestandteil der Sekundärprävention und kardialen Rehabilitation bildet (4;51;53). Vor dem Hintergrund dieser eindeutigen Evidenz nimmt die Förderung körperlicher Aktivität sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen eine zentrale Rolle ein.

### Ernährung

Die Bedeutung der Ernährung für die kardiovaskuläre Gesundheit wurde in epidemiologischen Studien vielfältig untersucht und für zahlreiche Ernährungsbestandteile konnten Zusammenhänge mit der kardiovaskulären Gesundheit bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Bluthochdruck und Dyslipoproteinämie beschrieben werden. Die 2010 publizierte Interstroke Studie beispielsweise, eine in 22 Ländern durchgeführte Fall-Kontrollstudie identifizierte einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Ernährungsverhalten und zerebrovaskulären Ereignissen (54). In ähnlicher Weise bestätigte die Interheart Studie den bereits in früheren Studien gefundenen protektiven Effekt von Obst- und Gemüseverzehr auf das Herzinfarktrisiko (27). Die Kausalität des Zusammenhangs zwischen Ernährungsfaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen wurde in einer 2009 publizierten Metaanalyse untersucht (55). Die Autoren fanden starke Evidenz für einen

kausalen Zusammenhang von ungesättigten Fettsäuren, Nüssen, Gemüseverzehr, einen hohem glykämischen Index, Transfettsäuren, sowie der generellen Qualität der Ernährung und dem generellen Ernährungsverhalten (z.B. im Sinne einer Mediterranen Diät). Einschränkend wurde betont, dass randomisiert-kontrollierte Studien lediglich für die Mediterrane Diät vorhanden waren und einen kardioprotektiven Effekt in der Sekundärprävention nachweisen konnten (56). Auf Grund der besonderen Bedeutung ausgewählter Ernährungsfaktoren konzentriert sich die WHO in ihren Empfehlungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen auf folgende Nahrungsbestandteile (26):

- Fettsäuren (gesättigte-, ungesättigte-, Omega-3- und Transfettsäuren sowie Cholesterin)
- Obst und Gemüse,
- Salz,
- Alkohol

Die WHO empfiehlt eine ausgewogene Ernährung, die vier übergeordnete Zielsetzungen verfolgen sollte: allgemein gesunde Ernährung, gesundes Körpergewicht, empfohlene Blutfettwerte und Blutdruck. Im Sinne dieser Zielsetzungen sollte die Ernährung mit reduziertem Gesamtfett-, gesättigtem Fettsäuregehalt und Salzkonsum sowie einem gesteigerten Obst und Gemüseverzehr verbunden sein (26). Detaillierte Empfehlungen finden sich z.B. in den aktuellen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen der deutschen und der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (4;22).

Darüber hinaus haben zahlreiche Studien Hinweise darauf gegeben, dass moderater Alkoholenuss mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden ist. Auch die bereits zitierte Interheart-Studie bestätigte diesen Zusammenhang (27). Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass vor allem Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren von einem mäßigen Alkoholenuss profitieren. Dahingegen scheint bei optimierter Risikosituation kein weiterer Vorteil erreichbar zu sein (57). Aufgrund dieses Wissens, aber auch wegen der potenziellen schädlichen Folgen übermäßigen Alkoholenusses, wird moderater Alkoholenuss im Rahmen aktueller Leitlinien zwar üblicherweise toleriert jedoch nicht empfohlen (4;58).

### Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas stellen zunehmend bedeutsame Probleme für die Gesundheit von Bevölkerungen in Industrienationen aber auch in Entwicklungsländern dar (2). Die Zunahme inaktiven Lebensstils und der Verzehr kalorienreicher Nahrung haben dazu

beitragen, dass mittlerweile mehr als die Hälfte der Menschen in Industrienationen als übergewichtig oder adipös bezeichnet werden müssen (59). Zahlreiche epidemiologische Studien und Metaanalysen haben zeigen können, dass Adipositas ein Risikofaktor für vorzeitige Mortalität und für die Entstehung verschiedener chronischer Erkrankungen ist (60-62). Sowohl die im Jahr 2010 publizierte Interstroke Studie als auch die Interheart Studie bestätigen diese Ergebnisse für kardiovaskuläre Erkrankungen in einem internationalen Kontext (27;54;63). Es gibt weiterhin Hinweise dafür, dass bereits geringfügige Steigerungen des Körpergewichts zunehmend mit einer Erhöhung des Risikos im Sinne einer kontinuierlichen Dosis-Wirkungsbeziehung verbunden zu sein scheinen (62). Als problematisch ist insbesondere zu beobachten, dass Übergewicht und Adipositas prädisponierend für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Diabetes Mellitus, Hypertonie und Dyslipoproteinämie sind, was zu einer dramatischen Erhöhung des individuellen Risikos führt.

#### Psychosoziale Faktoren

Mittlerweile gibt es deutliche Hinweise dafür, dass psychosoziale Faktoren auch nach Kontrolle für andere Risikofaktoren mit der Entstehung und Prognoseverschlechterung kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sind (64). Dabei wirken unterschiedliche psychosoziale Faktoren einerseits über damit assoziierte ungesunde Verhaltensweisen, aber auch über stressinduzierende psychosoziale und materielle Belastungen sowie z.B. soziale Isolation, die mit negativen Emotionen verbunden sein können (22;65). Darüber hinaus liegt die Bedeutung psychosozialer Faktoren besonders darin begründet, dass sie als Barrieren gegenüber Therapieadhärenz und Lebensstiländerungen wirken und damit die Prognose von Individuen und Population ungünstig beeinflussen könnten. Nach den aktuellen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurde für die folgenden psychosozialen Faktoren ein Zusammenhang mit Entstehung und Prognoseverschlechterung kardiovaskulärer Erkrankungen nachgewiesen werden (4):

- Niedriger sozioökonomischer Status
- Soziale Isolation und fehlende soziale Unterstützung
- Chronischer Stress im Arbeits- und Familienumfeld
- Negative Emotionen einschließlich Depression, Ängstlichkeit und Feindseligkeit

Erschwerend kommt hinzu, dass psychosoziale Risikofaktoren im Allgemeinen nicht einzeln auftreten sondern dass sie gehäuft kombiniert, z. B. als sogenannte Typ-D-Persönlichkeit,



und auch in Kombination mit anderen relevanten modifizierbaren Risikofaktoren anzutreffen sind (64). Es wird empfohlen, psychosoziale Angebote wie psychoedukative Interventionen zum Stressmanagement, Entspannungstherapie oder individuelle Beratungen routinemäßig in die kardiale Rehabilitation einzubeziehen.

### Dyslipoproteinämie

Lipide, wie Cholesterin und Triglyzeride, werden im Blutplasma gebunden an unterschiedliche Proteine transportiert und formen so Lipoproteine. Von besonderer Bedeutung sind die low-density lipoproteins (LDL-Cholesterin), very low-density lipoproteins (VLDL-Cholesterin), intermediate-density lipoproteins (IDL-Cholesterin) und high-density lipoproteins (HDL-Cholesterin). Die Lipoproteine sind auf unterschiedliche Art und Weise und in unterschiedlicher Stärke mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Der größte Anteil des Cholesterins wird in Form von LDL-Cholesterin transportiert. Sowohl zwischen dem Gesamtcholesterin als auch dem LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen besteht ein deutlicher Zusammenhang einschließlich einer Dosis-Wirkungsbeziehung in der Art, dass höhere LDL- und Gesamtcholesterinwerte mit einem gesteigerten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität verbunden sind (66;67). Der beschriebene Zusammenhang gilt für Männer und Frauen unterschiedlichen Alters sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention (66;67). Epidemiologische Studien weisen weiterhin darauf hin, dass auch Triglyzeride mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sind, wenn auch in schwächerem Maße als Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin (4;68). Das HDL-Cholesterin hingegen ist umgekehrt mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert und wirkt antiarteriosklerotisch (69;70). Mit zunehmender Höhe des HDL-Cholesterins sinkt somit das kardiovaskuläre Risiko sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Ein weiteres, jedoch weniger bekanntes Lipoprotein ist das Lipoprotein(a), für das es ebenfalls Hinweise einer Assoziation mit Erkrankungen des Kreislaufsystems gibt (71). Wichtige Proteinbestandteile der VLDL, LDL und IDL Lipoproteine sind das Apolipoprotein B, sowie das Apolipoprotein A1 als Proteinbestandteil des HDL-Cholesterins, weswegen diese Proteine bzw. ihr Verhältnis auch als Marker herangezogen werden kann um Hinweise für das Verhältnis von Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin zu geben. Im Rahmen der Interheart Studie beispielsweise konnte gezeigt werden, dass ein ungünstiges Verhältnis dieser beiden Proteine den stärksten einzelnen Risikofaktor für einen akuten Herzinfarkt darstellt (27). Ergebnisse der Interstroke Studie zeigten darüber hinaus einen deutlichen Einfluss auf das zerebrovaskuläre Risiko, auch wenn die Bedeutung etwas geringer erschien als für kardiale Erkrankungen (54).

Aufgrund der großen Bedeutung von Fettstoffwechselstörungen in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen stellt deren Modifikationen einen wichtigen Aspekt der

Primär- und der Sekundärprävention dar. Gesundheitsverhalten und Lebensstilfaktoren haben Einfluss auf den Fettstoffwechsel und bilden daher die Grundlage zur positiven Beeinflussung der Cholesterinwerte (4). Darüber hinaus hat jedoch insbesondere die medikamentöse Therapie mit Statinen einen großen Stellenwert erlangt. Zahlreiche randomisiert-kontrollierten Studien und Metaanalysen haben nachgewiesen, dass die erhebliche Reduktion des Cholesterinwerts durch Statine auch mit einer deutlichen Senkung des kardiovaskulären Risikos verbunden ist (72;73). Diese Effekte fanden sich im Rahmen der Primär- als auch der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen und für Männer und Frauen unterschiedlichster Altersgruppen (4;26). Sowohl die Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie als auch der Weltgesundheitsorganisation machen jedoch deutlich, dass die absolute Wirksamkeit der Statintherapie vom zugrundeliegenden kardiovaskulären Gesamtrisiko und der Reduktion des LDL-Cholesterins abhängig sind.

## Hypertonie

Erhöhter Bluthochdruck ist sowohl für Männer als auch für Frauen unterschiedlichen Alters ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen, wie beispielsweise KHK, ZVK, pAVK und Herzinsuffizienz (74-79). Darüber hinaus konnte auch für andere chronische Erkrankungen ein Zusammenhang mit Bluthochdruck identifiziert werden (80). Dabei zeigt sich insbesondere für die Entstehung zerebrovaskulärer Erkrankungen aber auch der KHK ein deutlicher Dosis-Wirkungszusammenhang sowohl für den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck, beginnend bereits bei niedrigen Blutdruckwerten (81). Dies zeigten schon Ergebnisse der Framinghamstudie, die deutlich machten, dass auch moderat erhöhte Blutdruckwerte mit einer deutlichen Steigerung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen verbunden sind (81). Ergebnisse der Interheart und Interstroke Studien konnten diese Zusammenhänge aktuell bestätigen und haben die Bedeutung der Hypertonie sowohl für die Entstehung der KHK als auch der ZVK auch in unterschiedlichsten Ländern zeigen können. Dabei fand sich, dass gesteigerter Blutdruck insbesondere für die Entstehung zerebrovaskulärer Erkrankungen von herausragender Bedeutung ist und den wichtigsten einzelnen Risikofaktor darstellt (27;54). So wie andere modifizierbare Risikofaktoren tritt auch gesteigerter Blutdruck gehäuft in Kombination mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie beispielsweise Adipositas, Diabetes Mellitus und Dyslipoproteinämie, auf, was zu einer exponentiellen Steigerung des Risikos beitragen kann (27;82;83).

Aufgrund der großen Bedeutung gesteigerten Blutdrucks für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ist die Blutdruckreduktion bei Hypertonikern von großer Bedeutung für die Prävention (4;26). Dies ist erreichbar durch Beeinflussung von Lebensstilfaktoren einerseits und medikamentöse Strategien andererseits. Epidemiologische Studien und randomisiert-

kontrollierte Studien konnten vielfach nachweisen, dass durch Gewichtsreduktion, körperliches Training, Ernährungsumstellung und verschiedene medikamentöse Strategien eine deutliche Blutdrucksenkung realisierbar ist (84-91). Die Ergebnisse machen weiterhin deutlich, dass erzielte Blutdruckreduktionen auch mit einer Reduktion von Morbidität und Mortalität verbunden sind (4).

#### Diabetes Mellitus und Glucosestoffwechsel

Diabetes Mellitus wird üblicherweise in Typ-1 und Typ-2 sowie einige spezifische Subgruppen eingeteilt. Während Typ-1 Diabetes durch einen Verlust von b-Zellen und damit einhergehend Fehlen der Insulinproduktion charakterisiert ist, entwickelt sich Typ-2 Diabetes als eine Kombination aus Insulinresistenz und b-Zell Insuffizienz. Während die Inzidenz von Typ-1 Diabetes im Kindes- und Jugendalter am größten ist, nimmt die für Typ-2 Diabetes mit zunehmendem Alter zu und ist in erheblichem Maße mit Adipositas und körperlicher Inaktivität assoziiert, weswegen insbesondere Typ-2 Diabetes in dem hier betrachteten Kontext modifizierbarer Risikofaktoren bedeutungsvoll ist.

Kardiovaskuläre Ursachen stellen die bei weitem wichtigste Todesursache von Personen mit Typ-1 oder Typ-2 Diabetes dar. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen führt Diabetes zu einer deutlichen Steigerung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und vorzeitiger Mortalität (92;93). Auch die Ergebnisse der Interheart und Interstroke Studie bestätigten diese Zusammenhänge jüngst in international vielfältigsten Settings (27;54). Aber auch in der Sekundärprävention erhöht Diabetes das Risiko von Ereignissen und vorzeitiger Mortalität merklich (94;95). Sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention ist dabei eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Blutzuckerwerten und dem kardiovaskulären Risiko fest zu stellen, so dass bereits moderat erhöhte Blutzuckerwerte bzw. gestörter Nüchternblutzucker und gestörte Glucosetoleranz mit einem erhöhtem Risiko verbunden sind, selbst wenn noch kein manifester Diabetes besteht (96;97). Darüber hinaus zeigen epidemiologische Studien, dass der Zusammenhang von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen erheblich ausgeprägter erscheint, als dies bei Männern der Fall ist (92;95). Erschwerend kommt hinzu, dass auch Diabetes Mellitus und gestörter Glucosestoffwechsel gehäuft gemeinsam mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Adipositas, körperlicher Inaktivität, Hypertonie und Dyslipoproteinämie, beobachtet werden (83).

Im Sinne eines geringen kardiovaskulären Risikos ist die Prävention des Diabetes selbst anzustreben. Zahlreiche Studien haben zeigen können, dass dies mit Hilfe von Lebensstilintervention möglich ist und dass deren Wirksamkeit sogar die von medikamentösen Maßnahmen übertreffen kann (98-100). Auch konnte gezeigt werden, dass

ebenso wie durch medikamentöse Maßnahmen eine Blutzuckerkontrolle durch Veränderungen des Lebensstils möglich ist (100;101). Intensive Ernährungsberatungen, Gewichtsreduktionen und Förderung der körperlichen Aktivität sollten daher die Basis zur Kontrolle des Blutzuckers bilden (4). Darüber hinaus haben klinische Studien zeigen können, dass eine strenge medikamentöse Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes Mellitus mit einer Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse (z.B. Retinopathie und Nephropathie) und des langfristigen kardiovaskulären Risikos verbunden ist (102;103). Aktuellere Untersuchungen zur Wirksamkeit intensivierter Strategien der Kontrolle von Blutzucker und HBA1c Wert, als Marker der langfristigen Blutzuckerkontrolle, machen hingegen deutlich, dass eine möglichst niedrige Einstellung nicht in allen Fällen vorteilhaft sein muss (104). So resultierten intensiverte glykämische Einstellungen in keiner weiteren Reduktion bzw. sogar in einer Zunahme der Mortalität und darüber hinaus einer deutlichen Zunahme des Auftretens von Hypoglykämien (105-107). In den aktuellen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen aus dem Jahr 2007 sind diese neueren Erkenntnisse noch nicht berücksichtigt und für Patienten mit Diabetes Mellitus wird die gute Einstellung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien empfohlen (4). Die damit verbundene Risikoreduktion scheint dabei ausgeprägter für die Entstehung mikrovaskulärer Ereignisse als für makrovaskuläre Veränderungen (108).

#### 1.4. BEDEUTUNG MODIFIZIERBARER RISIKOFAKTOREN

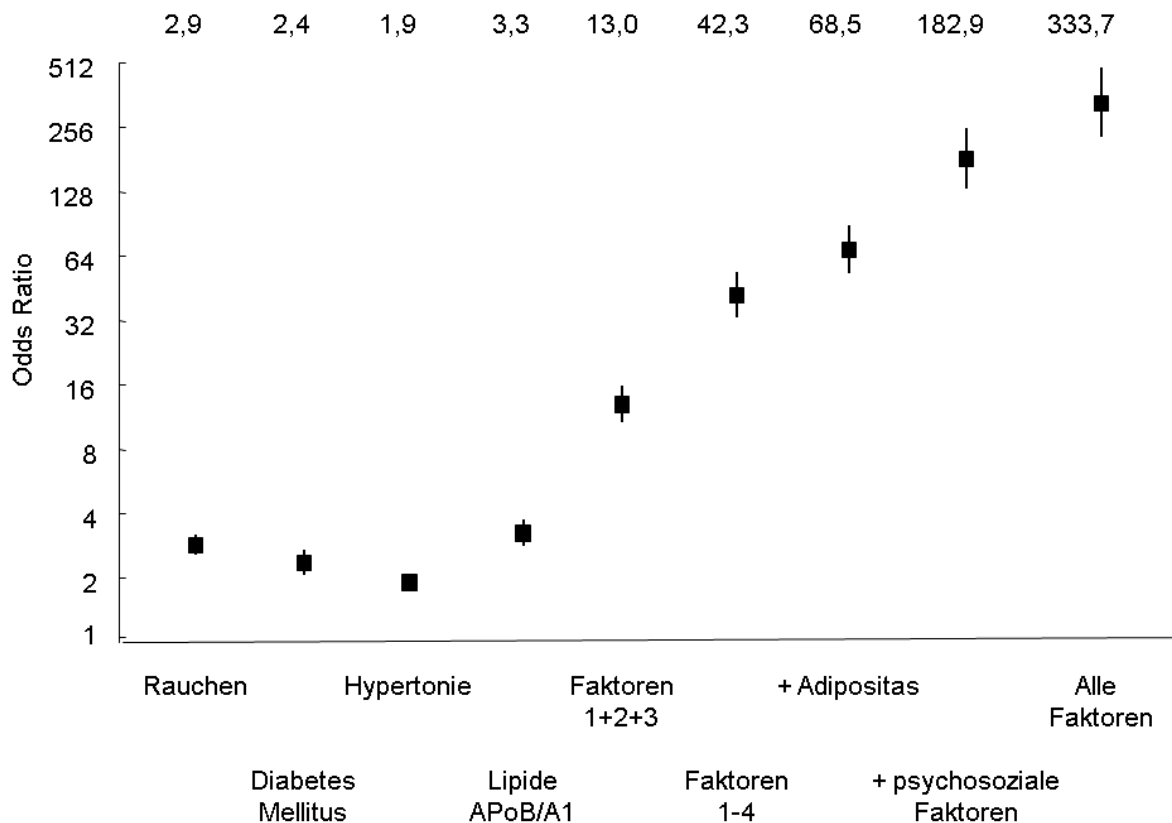
Das modifizierbare Risikofaktoren mit dem Auftreten verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sind, ist auf Basis der dargestellten Evidenz eindeutig. Dabei hat sich jedoch vielfach gezeigt, dass je nach Erkrankungsgruppe (z.B. KHK, Schlaganfall, pAVK), die mit den jeweiligen Faktoren einhergehende Erhöhung des Risikos unterschiedlich ist. Tabelle 3 zeigt für die Entstehung von Herzinfarkten und Schlaganfällen die jeweilige Erhöhung des Risikos durch die unterschiedlichen modifizierbaren Faktoren, wie sie im Rahmen der Interheart und der Interstroke Studie ermittelt wurden. Dabei führt jeder einzelne Risikofaktor für sich alleine ungefähr zu einer Steigerung des Risikos um einen Faktor zwischen 1,5 und 3,25, wobei sich diese Effektgrößen jedoch in anderen Studien durchaus im Detail unterscheiden können.

**TABELLE 3 INTERHEART UND INTERSTROKE STUDIE: ADJUSTIERTE EFFEKTMASSE DER ASSOZIATION ZWISCHEN RISIKOFAKTOREN UND AKUTEM MYOKARDINFARKT (INTERHEART) BZW. SCHLAGANFALL (INTERSTROKE) (MODIFIZIERT NACH YUSUF ET AL. (27) UND O'DONNELL ET AL. (54))**

	Interheart		Interstroke	
	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall
<b>Rauchen</b>	2,87	2,58-3,19	<b>Rauchen</b>	2,09 1,75-2,51

<b>Körperliche Aktivität</b>	0,86	0,76-0,79	<b>Körperliche Aktivität</b>	0,69	0,53-0,90
<b>Obst/ Gemüse</b>	0,70	0,62-0,79	<b>Ernährung</b>	0,74	0,61-0,90
<b>Alkohol</b>	0,91	0,82-1,02	<b>Alkohol</b>	0,66	0,52-0,85
<b>Adipositas</b>	1,62	1,45-1,80	<b>Taille-Hüft Verhältnis</b>	0,61	0,50-0,74
<b>Lipide (ApoB/ A1)</b>	3,25	2,81-3,76	<b>Lipide (ApoB/A1)</b>	1,89	1,49-2,40
<b>Hypertonie</b>	1,91	1,74-2,10	<b>Hypertonie</b>	2,64	2,26-3,08
<b>Diabetes Mellitus</b>	2,37	2,07-3,71	<b>Diabetes mellitus</b>	1,36	1,10-1,68
<b>Psychosoziale Faktoren</b>	2,67	2,22-3,21	<b>Psychosozialer Stress</b>	1,30	1,06-1,60
			<b>Depression</b>	1,35	1,10-1,66
			<b>kardiale Ursachen</b>	2,38	1,77–3,20

Es fällt in besonderem Maße auf, dass sowohl die Interheart und Interstroke Studie, aber auch frühere Studien deutlich zeigen, dass es beim gemeinsamen Auftreten mehrerer Risikofaktoren nicht zu einer reinen Addition der Einzelrisiken sondern zu einem deutlich stärkeren Anstieg des Erkrankungsrisikos kommt (27;109;110). Dies ist in Abbildung 4 exemplarisch anhand von Ergebnissen der Interheart Studie dargestellt. Da verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren häufig gemeinsam auftreten, ist dies von unmittelbarer Relevanz für die Betroffenen.



**ABBILDUNG 4 INTERHEART STUDIE: ADJUSTIERTE EFFEKTMASSE AUSGEWÄHLTER RISIKOFAKTOREN UND KUMULIERTE EFFEKTE (MODIFIZIERT NACH YUSUF ET AL. (27))**

Die Bestimmung der Prävalenz wichtiger Risikofaktoren bildet die Grundlage, um die zukünftige Inzidenz und Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen und auch damit verbundene Ressourcen abschätzen und planen zu können. Darüber hinaus ist dieses Wissen essentiell, um wirksame Präventionsstrategien entwickeln und diese zielgerichtet implementieren zu können. Trotz gewisser Schwierigkeiten und Einschränkungen der verlässlichen Bestimmung der Prävalenz von Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene, ist es unzweifelhaft, dass deren Prävalenz sowohl in Deutschland als auch anderen westlichen Industrienationen hoch ist. Zwar ist es in Abhängigkeit vom Land in unterschiedlichen Umfang zu gewissen Rückgängen der Prävalenz z.B. von Tabakkonsum und Dyslipoproteinämie gekommen, die Häufigkeit anderer Risikofaktoren stagnierte jedoch entweder oder ist sogar gestiegen (111-119). Untersuchungen zur Hypertonie beispielsweise machen insbesondere in Deutschland die außerordentlich hohe Prävalenz sogar im Vergleich zu anderen europäischen und nicht-europäischen Ländern deutlich (120). Darüber hinaus zeigen sich für Diabetes mellitus, Übergewicht und Adipositas sowohl in Deutschland als auch anderen Nationen deutlich ansteigende Trends (1;113;121). Verlässliche Angaben zur körperlichen Aktivität fehlen in zahlreichen Ländern. Dies ist auch in Deutschland der

Fall. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ähnlich wie in den USA und England nur ein Bruchteil der Bevölkerung ausreichend aktiv gemäß aktuellen Empfehlungen ist (122). Zieht man objektiv und damit verlässlich bestimmte Daten heran liegt dieser Anteil bei etwa 5% (123).

Die Euroaspire Studien stellen eine Serie von drei Querschnittsstudien dar, im Rahmen derer die Umsetzung sekundärpräventiver Maßnahmen in Europa über einen Zeitraum von ca. 15 Jahren untersucht und beurteilt wurden (124). Die Ergebnisse machen deutlich, dass die Prävalenz der Risikofaktoren insbesondere bei Personen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung deutlich erhöht ist. Darüber hinaus ist auffällig, dass ungünstige Gesundheitsverhaltensweisen auch im Anschluss an kardiovaskuläre Ereignisse sehr ausgeprägt bleiben und sich kaum positiv verändern (124-126). Es zeigte sich, dass trotz der steigenden Einnahme blutdrucksenkender und cholesterinsenkender Medikamente im Verlauf der Zeit die Blutdruckeinstellungen nahezu unverändert geblieben sind und nach wie vor mehr als die Hälfte der Patienten erhöhte Cholesterinwerte aufweisen. Insbesondere fällt auf, dass in Deutschland und den meisten europäischen Ländern die Prävalenz von Tabakkonsum, Diabetes Mellitus, Übergewicht und Adipositas entweder nicht abgenommen oder sogar deutlich zugenommen hat (124). Diese Ergebnisse der Euroaspire Studien spiegeln somit die generellen Trends auf Bevölkerungsebene wider.

Aus der hohen Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren einerseits und der Steigerung des relativen Risikos durch Risikofaktoren andererseits, resultiert die besondere Bedeutung der dargestellten Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene. So machen die Ergebnisse der Interheart und Interstroke Studie deutlich, dass sowohl in Industrienationen als auch in Entwicklungsländern neun bzw. zehn modifizierbare Risikofaktoren für 80-90% des Populationsattributablen Risikos für Myokardinfarkte bzw. Schlaganfälle verantwortlich sind (27;54). Eine Ausschaltung der Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene hätte somit theoretisch das Potential, diesen Anteil der Erkrankungsfälle zu verhindern. Untersuchungen der WHO bestätigen diese Erkenntnisse und zeigen, dass die fünf wichtigsten Risikofaktoren vorzeitiger Sterblichkeit Hypertonie, Tabakkonsum, gesteigerte Blutzuckerspiegel, körperliche Inaktivität sowie Übergewicht und Adipositas sind (s. Tabelle 4) (3). Damit übereinstimmende Ergebnisse konnten für Deutschland bereits früher im Rahmen der bevölkerungsrepräsentativen MONICA-Augsburg Studie gefunden werden, die zeigte, dass alleine Rauchen, Dyslipoproteinämie und Hypertonie für etwa 65% der neu aufgetretenen Herzinfarkte in der Bevölkerung verantwortlich waren (127).

**TABELLE 4 DIE 10 WICHTIGSTEN RISIKOFAKTOREN GEMESSEN AN DER ANZAHL DER DURCH SIE VERURSACHTEN TODESFÄLLE WELTWEIT UND IN INDUSTRIENATIONEN (MODIFIZIERT NACH WHO (3))**

Weltweit			Industrienationen		
	Millionen	%		Millionen	%
<b>Hypertonie</b>	7,5	12,8	<b>Rauchen</b>	1,5	17,9
<b>Rauchen</b>	5,1	8,7	<b>Hypertonie</b>	1,4	16,8
<b>Erhöhter Blutzucker</b>	3,4	5,8	<b>Übergewicht/ Adipositas</b>	0,7	8,4
<b>Körperliche Inaktivität</b>	3,2	5,5	<b>Körperliche Inaktivität</b>	0,6	7,7
<b>Übergewicht/ Adipositas</b>	2,8	4,8	<b>Erhöhter Blutzucker</b>	0,6	7,0
<b>Erhöhtes Cholesterin</b>	2,6	4,5	<b>Erhöhtes Cholesterin</b>	0,5	5,8
<b>Ungeschützter Geschlechtsverkehr</b>	2,4	4,0	<b>Obst und Gemüse</b>	0,2	2,5
<b>Alkohol</b>	2,3	3,8	<b>Luftverschmutzung</b>	0,2	2,5
<b>Unterernährung bei Kindern</b>	2,2	3,8	<b>Alkohol</b>	0,1	1,6
<b>Luftverschmutzung (Innenräume)</b>	2,0	3,3	<b>Berufliche Faktoren</b>	0,1	1,1

## 1.5. DAS GLOBALE KARDIOVASKULÄRE RISIKO

Bei Menschen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. nach einem Ereignis ist die Entscheidung zur Imitierung verschiedener medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien im Allgemeinen eindeutig. Häufig stellt sich jedoch auch bei bislang asymptomatischen Patienten auf Grund eines möglicherweise individuell erhöhten Risikos die Frage, ob intensivierete nichtmedikamentöse oder medikamentöse Präventionsmaßnahmen indiziert sind. Die Entscheidung darüber, ob jemand ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hat, wurde in der Vergangenheit in der Regel auf Grundlage einzelner Risikofaktoren getroffen. So galten beispielsweise Personen mit erhöhtem Cholesterinwert oder Bluthochdruck als Risikopatienten und entsprechende Therapieentscheidungen wurden veranlasst. Wie für die einzelnen Risikofaktoren dargestellt, spiegeln vorhandene Grenzwerte vielfach jedoch nicht den realen Zusammenhang wider sondern sind häufig zufällig gewählt. Im Gegensatz zu diesen Grenzwerten erhöht sich das Risiko eines Ereignisses in der Regel kontinuierlich mit z.B. steigendem Blutdruck, Cholesterinwert, oder auch zunehmender körperlicher Inaktivität und Adipositas (51;62;75;128;129). Hinzu kommt, dass die stärksten Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse im Allgemeinen Alter, bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und pathophysiologische Veränderungen darstellen. Daher haben einzelne modifizierbare Risikofaktoren für sich alleine in den meisten Fällen nur einen relativ geringen Einfluss auf



das absolute Risiko einer Person, ein Ereignis zu erleiden (79;130;131). Beispielsweise kann das kardiovaskuläre Risiko von Personen mit ähnlichen Blutdruckwerten erheblich variieren, in Abhängigkeit vom Vorhandensein oder auch nicht Vorhandensein anderer Risikofaktoren (132). Darüber hinaus ist es möglich, dass Personen mit mehreren geringfügig erhöhten Risikofaktoren ein höheres Gesamtrisiko haben, als Personen mit einzelnen stark erhöhten Risikofaktoren (130). Entsprechend problematisch sind die akkurate Vorhersage des Risikos und die Entscheidung über unterschiedliche Präventionsmaßnahmen und Therapien für behandelnde Ärzte. Vielfach können diese falsche Vorstellung über das Risiko eines Patienten bzw. über die zu erwartenden Therapieeffekte haben (133). Vor diesen Hintergründen hat die Bestimmung des totalen bzw. globalen kardiovaskulären Risikos unter Verwendung unterschiedlichster papierbasierter oder elektronischer Risikoprädiktionstabellen, sogenannter Risikoscores, erheblich an Bedeutung gewonnen. In der Mehrzahl der Fälle ermitteln diese das globale kardiovaskuläre Risiko, basierend auf mehreren wichtigen Risikofaktoren und geben dies als absolutes Risiko an. Im Sinne der Primärprävention ist das globale Risiko definiert als die Wahrscheinlichkeit eines Individuums, ein Ereignis (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) innerhalb eines definierten Zeitraumes (häufig innerhalb von 10 Jahren) zu erleiden (26). Heutzutage stehen zahlreiche Risikoscores insbesondere für den Bereich kardiovaskulärer aber auch anderer chronischer Erkrankungen zur Verfügung (134-139). Im Allgemeinen basieren deren Algorithmen auf Ergebnissen bevölkerungsbasierter Kohortenstudien, wie z.B. der SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), der auf Grundlage von 12 europäischen Kohortenstudien entwickelt wurde oder der Framingham Heart Score, der auf Basis der Framinghamstudie entstand (134;140). Der Einsatz von Risikoscores erlaubt somit die evidenz-basierte Risikostratifikation von Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, um auf dieser Basis Entscheidungen über zeitgerechte und intensiviertere Lebensstilinterventionen, medikamentöse Therapien oder weitere diagnostische Tests treffen zu können. Vor diesem Hintergrund wird der regelmäßige Einsatz von Risikoscores zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie, der deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der WHO und anderen internationalen Fachgesellschaften empfohlen (4;26). Im Gegensatz dazu gilt der Einsatz von Risikoscores bei bestimmten Personengruppen als nicht notwendig, da diese auf Grund bestimmter Krankheitskonstellationen in jedem Fall als Hochrisiko Patienten erachtet werden müssen. Nach Definition der europäischen Gesellschaft für Kardiologie gehören zu dieser Gruppe Personen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, sehr stark erhöhten einzelnen Risikofaktoren, Diabetes Mellitus und Niereninsuffizienz sowie Personen mit linksventrikulärer Hypertrophie (4).

## 2. VORLIEGENDE ORIGINALARBEITEN

Die vorliegenden Originalarbeiten befassen sich mit der Epidemiologie und Gesundheitsökonomie kardiovaskulärer Erkrankungen und modifizierbarer Risikofaktoren sowie Aspekten der Wirksamkeit unterschiedlicher nichtmedikamentöser Strategien der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Um sich diesen Themen zu nähern, werden die folgenden unterschiedlichen epidemiologischen Methoden und Studientypen verwendet: Sekundärdatenanalysen, Querschnittsstudien, qualitative Studien, Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von Interventionsstudien. Die untersuchten Fragestellungen sind im Folgenden detailliert dargestellt.

### 2.1. EPIDEMIOLOGIE UND GESUNDHEITSÖKONOMIE KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN UND MODIFIZIERBARER RISIKOFAKTOREN

#### 2.1.1. TRENDS DER KHK MORTALITÄT IN DEUTSCHLAND

Müller-Riemenschneider F, Andersohn F, Willich SN. Trends in age-standardised and age-specific mortality from ischemic heart disease in Germany. Clinical Research in Cardiology 2010 Mar 24 (epub ahead of print).

Bereits seit mehreren Jahrzehnten ist die altersstandardisierte kardiovaskuläre Mortalität sowohl in Deutschland als auch in anderen Industrienationen erheblich zurückgegangen. Die Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren bei Erwachsenen hingegen ist hoch oder sogar ansteigend. Da modifizierbare Risikofaktoren im erheblichen Maße für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen verantwortlich sind, kann diese Situation die zukünftige Entwicklung der kardiovaskulären Sterblichkeit beeinflussen. Ob sich die positiven Trends der Vergangenheit auch zukünftig fortsetzen werden muss vor diesem Hintergrund in Frage gestellt werden. Mittlerweile weisen Untersuchungen aus den USA und Großbritannien darauf hin, dass es zumindest bei bestimmten Bevölkerungsgruppen zu einer Stagnation oder gegenteiligen Trends der kardiovaskulären Mortalität gekommen ist. Im Rahmen der vorliegenden Studie wird mit Hilfe von Daten aus Todesursachenstatistiken die Entwicklung der Mortalität durch die Ischämische Herzerkrankung (IHD) innerhalb Deutschlands im Detail untersucht. Dabei werden die zeitlichen Trends der Sterblichkeit zwischen 1980 und 2007 in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppen analysiert, um ggf. vorhandene Unterschiede der Sterblichkeitstrends dieser Bevölkerungsgruppen zu identifizieren. Auf dieser Basis soll beurteilt werden, ob sich in Deutschland eine ähnliche Entwicklung wie in den USA und Großbritannien abzeichnet und Aussagen über die zu erwartende zukünftige Entwicklung der kardiovaskulären Sterblichkeit abgeleitet werden.

## 2.1.2. PRÄVALENZ MODIFIZIERBARER RISIKOFAKTOREN BEI JUGENDLICHEN IN DEUTSCHLAND

Müller-Riemenschneider F, Nocon M, Willich SN. Prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in German adolescents. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17(2):204-210.

Das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren im Erwachsenenalter ist eng mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignissen verbunden. Es ist jedoch bekannt, dass bereits das Auftreten dieser Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen mit der Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen im Erwachsenenalter korreliert. Bevölkerungsrepräsentative Untersuchungen aus den USA und einigen wenigen europäischen Ländern machen deutlich, dass die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren auch bei Kindern und Jugendlichen bereits substantiell ist. Für Deutschland stehen vergleichbare Daten hingegen gegenwärtig nicht zur Verfügung, obwohl dieses Wissen die Grundlage für erfolgreiche und zielgerichtete Präventionsstrategien darstellt. Der zwischen 2003 und 2006 durchgeführte deutsche Kinder- und Jugendsurvey (KIGGS) stellt mit mehr als 17000 teilnehmenden Kindern und Jugendlichen in Europa die größte repräsentative Untersuchung zur Gesundheit und dem Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen eines Landes dar. Die vorliegende Studie hat zum Ziel, auf Basis dieser repräsentativen Stichprobe die Prävalenz wichtiger modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei 11-17 jährigen Jugendlichen in Deutschland zu untersuchen. Neben der Ermittlung der Prävalenz einzelner Risikofaktoren anhand international vergleichbarer Kriterien, wird zusätzlich das gemeinsame Auftreten von Risikofaktoren analysiert. Sämtliche Analysen werden differenziert für Geschlecht und Altersgruppen (11 bis 17 Jahre) durchgeführt und darüber hinaus wird der Einfluss weiterer Faktoren auf die Prävalenz und die Häufung kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie z.B. sozioökonomischer Status und Migrationshintergrund, untersucht.

### 2.1.3. GESUNDHEITSÖKONOMISCHE BEDEUTUNG DER ADIPOSITAS IN EUROPA

Müller-Riemenschneider F, Reinhold T, Berghofer A, Willich SN. Health-economic burden of obesity in Europe. Eur J Epidemiol 2008;23:499-509.

Unter den modifizierbaren Risikofaktoren hat in vergangenen Jahrzehnten insbesondere die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas dramatisch zugenommen. Innerhalb Europas gilt Deutschland als eines der Länder mit der höchsten Prävalenz. Verbunden damit sind erhebliche individuelle Konsequenzen, wie reduzierte Lebenserwartung, eingeschränkte Leistungsfähigkeit und reduzierte Lebensqualität. Neben diesen individuellen Folgen von Übergewicht und Adipositas ist insbesondere aus den USA bekannt, dass Adipositas zusätzlich auch mit erheblichen ökonomischen und gesamtgesellschaftlichen Konsequenzen in Form gesteigerter Gesundheitsausgaben verbunden ist. Besonders vor dem Hintergrund knapper werdender Ressourcen der Gesundheitssysteme sind diese von erheblicher Bedeutung. Um die mit Übergewicht und Adipositas assoziierten Krankheitskosten verlässlich zu beurteilen, reicht eine reine Bestimmung der damit verbundenen Ausgaben in Gesundheitssystemen jedoch nicht aus. Vielmehr müssen neben den direkten Behandlungskosten auch indirekte Kosten und die Kosten mit Übergewicht und Adipositas assoziierter Folgeerkrankungen berücksichtigt werden. Systematische Untersuchungen aus Europa stehen hierfür nur in geringerem Umfang zur Verfügung. Die vorliegende Arbeit hat somit zum Ziel zu untersuchen, ob und in welchem Umfang Übergewicht und Adipositas in europäischen Ländern mit gesteigerten Gesundheitsausgaben verbunden sind. Hierzu werden sämtliche verfügbare gesundheitsökonomische Analysen europäischer Länder mittels der Methodik einer Systematischen Übersichtsarbeit identifiziert und beurteilt. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Datenerhebung und monetären Bewertung werden die ermittelten Krankheitskosten konvertiert und die relative Bedeutung gemessen am BIP errechnet. Auf Basis dieser einheitlichen Methodik werden die Ergebnisse gegenübergestellt um die zusätzlichen mit Adipositas und Übergewicht assoziierten Gesundheitsausgaben in europäischen Ländern abschätzen und vergleichen zu können.

## 2.2. STRATEGIEN ZUR PRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

### 2.2.1. BARRIEREN DES EINSATZES VON RISIKOSCORES BEI GESUNDEN ERWACHSENEN

Müller-Riemenschneider F, Holmberg C, Rieckmann N, Kliems H, Rufer V, Müller-Nordhorn J, Willich SN. Barriers to routine risk-score use for healthy primary care patients: survey and qualitative study. Arch Intern Med 2010; 170(8):719-724.

Die Bedeutung verschiedener modifizierbarer Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wurde im Rahmen von Beobachtungs- und Interventionsstudien unzweifelhaft nachgewiesen. Die Einschätzung des zukünftigen Erkrankungsrisikos im Rahmen der Primärprävention auf Grundlage einzelner Risikofaktoren ist jedoch mit erheblichen Ungenauigkeiten verbunden. Diese Entscheidung hat jedoch Einfluss auf die Initiierung medikamentöser Therapien, intensivierter Maßnahmen der Lebensstilmodifikation oder weiterer diagnostischer Verfahren. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit zahlreiche Vorhersageinstrumente, sogenannte Risikoscores, entwickelt, die das globale kardiovaskuläre Risiko auf Grundlage einer Kombination verschiedener Risikofaktoren berechnen. Im Allgemeinen bestimmen diese das Risiko, innerhalb eines definierten Zeitraumes ein Ereignis bzw. eine Erkrankung zu erleiden und ermöglichen dadurch die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko zur Initiierung von Präventionsmaßnahmen. Sowohl die europäische Gesellschaft für Kardiologie als auch die WHO empfiehlt den Einsatz derartiger Risikoscores in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Es ist jedoch unklar, ob der Einsatz von Risikoscores in Deutschland gemäß den Empfehlungen erfolgt und welche konkreten Schwierigkeiten der Umsetzung in der Primärprävention ggf. bestehen. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Kombination aus Querschnitts- und qualitativer Studie um dieses Thema an einer Stichprobe Berliner Allgemeinmediziner zu untersuchen. Konkretes Ziel ist es somit einerseits, die Häufigkeit der Verwendung verschiedener Risikoscores bei Berliner Allgemeinmedizinern und deren Einstellung gegenüber dem Einsatz dieser Risikoscores zu untersuchen. Mittels Fokusgruppendifkussion werden darüber hinaus mögliche Barrieren des Einsatzes identifiziert, um auf dieser Grundlage Verbesserungsmöglichkeiten aktueller Risikoscores und der Rahmenbedingungen aufzeigen zu können.

## 2.2.2. EFFEKTIVITÄT VON INTERVENTIONEN ZUR FÖRDERUNG DER KÖRPERLICHEN AKTIVITÄT

Müller-Riemenschneider F, Reinhold T, Nocon M, Willich SN. Long-term effectiveness of interventions promoting physical activity: A systematic review. Preventive Medicine 2008;47:354-68.

Körperliche Inaktivität stellt einen der wichtigen modifizierbaren Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und vorzeitiger kardiovaskulär bedingter Mortalität dar. Aktuelle Empfehlungen weisen daher darauf hin, dass jeder Mensch wenigstens 30 Minuten an 5-7 Tagen pro Woche körperlich aktiv bei moderater Intensität sein sollte, um positive Gesundheitseffekte zu erzielen. Die wenigsten Menschen sind jedoch ausreichend aktiv gemäß diesen Empfehlungen. Vor diesem Hintergrund hat die Förderung körperlicher Aktivität zentrale Bedeutung in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Individuelle Maßnahmen der Verhaltensprävention zur Förderung der körperlichen Aktivität bei gesunden Erwachsenen resultieren häufig in kurzfristigen Steigerungen des Aktivitätsverhaltens. Inwieweit sie auch langfristig zu einer positiven Beeinflussung der körperlichen Aktivität führen und welche Strategien besonders effektiv sind, ist jedoch unklar. Ziel dieser Systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse ist es daher, die langfristige Wirksamkeit von Strategien zur Förderung der körperlichen Aktivität in der Primärprävention zu beurteilen und spezifische Komponenten zu identifizieren, die mit positiver Wirksamkeit verbunden sind.

### 2.2.3. EFFEKTIVITÄT NICHTMEDIKAMENTÖSER MAßNAHMEN DER SEKUNDÄRPRÄVENTION

Müller-Riemenschneider F, Meinhard C, Damm K, Vauth C, Bockelbrink A, Greiner W, Willich SN. Effectiveness of non-pharmacological secondary prevention of coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. May 7 2010 (epub ahead of print).

Modifizierbare Risikofaktoren sind auch in der Sekundärprävention für die Progression kardiovaskulärer Erkrankungen und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse von großer Bedeutung. Es konnte vielfach nachgewiesen werden, dass eine positive Beeinflussung dieser Risikofaktoren durch medikamentöse Maßnahmen oder z.B. körperliches Training mit einer Reduktion erneuter Ereignisse und der Mortalität verbunden sind. Die positive Beeinflussung von Lebensstilfaktoren stellt daher die Grundlage der Sekundärprävention dar. Im Widerspruch zu diesem Wissen zeigen die Ergebnisse der drei Euroaspire Studien jedoch, dass die Umsetzung in der Sekundärprävention nach wie vor unzureichend ist. Zwar machen die Studienergebnisse deutlich, dass die Einnahme kardioprotektiver Medikamente in der Sekundärprävention deutlich zugenommen hat, sie zeigen jedoch auch, dass sowohl Blutdruck als auch Cholesterinwerte bei einem Großteil der Patienten trotzdem nicht optimal eingestellt sind. Darüber hinaus zeigt sich insbesondere, dass positive Veränderungen des Gesundheitsverhaltens ungenügend sind und sich in vergangenen Jahren nur wenig vorteilhaft entwickelt haben. Eine hohe Prävalenz von Tabakkonsum, Adipositas, ungesunden Ernährungsgewohnheiten und körperlicher Inaktivität sind die Folge. Die Entwicklung von wirksamen nichtmedikamentösen sekundärpräventiven Maßnahmen zur Förderung eines gesundheitsfördernden Lebensstils und deren effektive Umsetzung sind daher von besonderer Bedeutung für kardiovaskuläre Patienten. Die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse hat daher zum Ziel, die langfristige Wirksamkeit von nichtmedikamentösen Strategien der Sekundärprävention bei Patienten mit KHK zu evaluieren. Dabei werden die Strategien in Abhängigkeit von ihrem Inhalt als multimodal bzw. mit Fokus auf körperlichem Training, Ernährungsumstellung, Tabakentwöhnung oder psychosozialen Maßnahmen kategorisiert und bezüglich ihrer Wirksamkeit verglichen. Weitere Zielsetzung ist die Identifikationen von spezifischen Interventionskomponenten und Subgruppen, die mit gesteigerter Wirksamkeit assoziiert sind.

#### 2.2.4. KOSTENEFFEKTIVITÄT VON INTERVENTIONEN ZUR FÖRDERUNG DER KÖRPERLICHEN AKTIVITÄT

Müller-Riemenschneider F, Reinhold T, Willich SN. Cost-effectiveness of interventions promoting physical activity. Br J Sports Med 2009;43:70-6.

Um nachhaltig wirksam zu sein, haben auch Präventionsmaßnahmen zur Förderung eines körperlich aktiven Lebensstils in vergangenen Jahren zunehmend an Komplexität gewonnen. Eine individuelle Ausgestaltung der Präventionsprogramme und wiederholte Kontakte mit den Zielpersonen stellen wesentliche Grundlagen dar, um die körperliche Aktivität auch nachhaltig steigern zu können. Damit einhergehend sind jedoch auch die Kosten derartiger Präventionsstrategien gestiegen. Vor dem Hintergrund knapper werdender Ressourcen in Gesundheitssystemen stellt sich neben der reinen Wirksamkeitsbeurteilung heutzutage zunehmend auch die Frage nach dem Kosten-Nutzen Verhältnis sowohl therapeutischer als auch präventiver Maßnahmen. Besonders im Kontext primärpräventiver Strategien zur Förderung eines körperlich aktiven Lebensstils stehen zum jetzigen Zeitpunkt jedoch keine systematischen Untersuchungen dieser Fragestellung zur Verfügung. Ziel der vorliegenden Systematischen Übersichtsarbeit ist es daher, Strategien zur Förderung der körperlichen Aktivität bezüglich ihrer Kosteneffektivität zu untersuchen und zu vergleichen. Die identifizierten ökonomischen Evaluationen werden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität mittels einheitlicher Methodik beurteilt und Kosten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der monetären Bewertung konvertiert. Die Kosteneffektivität verschiedener Präventionsmaßnahmen wird berechnet für aktuell empfohlene Umfänge körperlicher Aktivität und die Ergebnisse gegenübergestellt. Auf dieser Basis sollten Strategien bzw. Interventionskomponenten identifiziert werden, die kosteneffektiv erscheinen bzw. mit überlegener Kosteneffektivität verbunden sind, um Empfehlungen für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen und praktische Umsetzungsempfehlungen geben zu können.



## 3. DISKUSSION

### 3.1. EPIDEMIOLOGIE UND GESUNDHEITSÖKONOMIE KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN UND MODIFIZIERBARER RISIKOFAKTOREN

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen den substantiellen Rückgang der altersstandardisierten Sterblichkeit kardiovaskulärer Krankheiten zwischen 1980 und 2007 deutlich. Bezogen auf die altersstandardisierte KHK Mortalität konnte gezeigt werden, dass der Rückgang innerhalb dieses Zeitraums etwa 50% für Männer und 39% für Frauen betrug. Die Entwicklung der Sterblichkeit war jedoch keineswegs einheitlich für den gesamten Zeitraum, Männer und Frauen und unterschiedliche Altersgruppen. So nahm die altersstandardisierte KHK Mortalität zwischen 1980 und 1995 bei Männern nur geringfügig ab, dieser Rückgang beschleunigte sich erst nach 1995 deutlich. Auch bei Frauen nahm die altersstandardisierte Mortalität nach 1995 erheblich ab, war bis dahin allerdings konstant. Es fiel weiterhin auf, dass der Beginn der Sterblichkeitsreduktion erheblich vom Alter abhing. So zeigten Ergebnisse der altersspezifischen Sterblichkeit für Personen mittleren Lebensalters (35-54 Jahre) bereits seit Beginn der 80er Jahre einen Rückgang der Sterblichkeit, während sich dies in den älteren Personengruppen erst etwa seit Mitte der 90er Jahre abzeichnete. Bezüglich der Geschlechterunterschiede machen die Ergebnisse der vorgestellten Arbeiten deutlich, dass der Rückgang der kardiovaskulären Sterblichkeit bei Frauen erst mit erheblicher Verzögerung stattgefunden hat und insgesamt geringer ausgeprägt war.

Die Entwicklung der kardiovaskulären Mortalität in Deutschland spiegelt damit ein komplexes Bild wider und unterscheidet sich erheblich von den in anderen Industrienationen beschriebenen Trends. Im Vergleich zu den USA z.B. ist der Rückgang der Sterblichkeit in Deutschland um mehrere Jahre verzögert und auch weniger stark ausgeprägt als dies kürzlich in vergleichbaren Untersuchungen gezeigt werden konnte (141). Unterschiede bestehen aber auch im Vergleich zu anderen europäischen Ländern (6;8). Studien aus England und Schottland haben ebenfalls ausgeprägtere und früher beginnende Rückgänge der Mortalität als in Deutschland berichtet. Eine wesentliche Ursache für die beobachteten Unterschiede zu anderen Industrienationen liegt in der speziellen Deutschen Situation durch die Wiedervereinigung im Jahr 1990 begründet, die erheblichen Einfluss auf Gesundheitstrends und Mortalitätsstatistiken hatte (6). Sensitivitätsanalysen der vorliegenden Arbeit, die sich ausschließlich auf die alten Bundesländer konzentrierten, bestätigen diese Annahme zumindest tendenziell. Zwar bleiben die grundsätzlichen Unterschiede sowohl zu anderen Nationen, als auch zwischen den Geschlechtern und Altersgruppen bestehen, sie stellen sich jedoch weniger ausgeprägt dar als in der Gesamtdeutschen Betrachtung. Neben der Sondersituation der Wiedervereinigung in Deutschland sind bei Verwendung von

Todesursachenstatistiken grundsätzlich gewisse Limitationen zu berücksichtigen. So gibt es Hinweise dafür, dass Todesursachenstatistiken grundsätzlich fehlerbehaftet sein können (142). Eine kürzlich erschienene Untersuchung zeigte beispielsweise, dass im Rahmen einer Studie erhobene Kodierungen der Todesursachen nur in etwa 64% mit den tatsächlichen Todesursachen übereinstimmten (143). In Deutschland können zusätzliche Schwierigkeiten dadurch entstehen, dass die Kodierung der Todesursachen auf Bundeslandebene erfolgt. Landesspezifische Vorgehensweisen, Erfahrung der Kodierenden bzw. Änderungen der Personalstruktur können somit erheblichen Einfluss auf diese Routinedaten haben (142). Da die hier vorgestellten Ergebnisse jedoch auf Bundesebene untersucht wurden, sollte die Vergleichbarkeit mit anderen Ländern nicht eingeschränkt sein.

Gründe für die beobachteten positiven Trends der altersstandardisierten kardiovaskulären Mortalität in Deutschland und anderen Ländern liegen im Rückgang der Prävalenz einiger wichtiger Risikofaktoren, insbesondere Tabakkonsum und Dyslipoproteinämie, aber auch in verbesserten Therapiemöglichkeiten begründet (7;144-147). Obwohl der größte Anteil der reduzierten Mortalität im Allgemeinen der Verbesserung der vorab benannten modifizierbaren Risikofaktoren zugeschrieben wird, ist fest zu stellen, dass in Abhängigkeit vom Land und dem betrachteten Zeitraum erhebliche Unterschiede bestehen (7;144;145;147-149). Bedingt durch den Rückgang der altersstandardisierten Mortalität und Zuwächse der Lebenserwartung haben sich kardiovaskuläre Krankheiten von Erkrankungen mittleren zu Erkrankungen des höheren Lebensalters entwickelt. Aufgrund der demographischen Entwicklung und der zunehmenden Zahl älterer Menschen ist es somit trotz rückläufiger altersstandardisierter Sterblichkeit nicht zu einem vergleichbaren Rückgang der absoluten Zahl kardiovaskulärer Todesfälle gekommen. Vielmehr machen Daten des Statistischen Bundesamtes deutlich, dass ab 1980 zunächst ein Anstieg der Zahl kardiovaskulärer Todesfälle pro 100000 Einwohner bei Männern etwa bis zum Beginn und bei Frauen bis zum zweiten Drittel der 90er Jahre beobachtet wurde, gefolgt von einem deutlichen Rückgang (150). Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen daher nach wie vor die mit Abstand häufigsten Todesursachen in Deutschland dar. Neben der großen Zahl Erkrankter sind insbesondere weitreichende Unterschiede der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von großer Bedeutung. So haben zahlreiche Untersuchungen aus Deutschland und anderen Ländern zeigen können, dass erhebliche Unterschiede der Verteilung kardiovaskulärer Erkrankungen in Bevölkerungen bestehen. Sowohl in Europa als auch innerhalb Deutschlands wurde traditionell ein ausgeprägter Nord-Ost Süd-West Gradient beschrieben (12). Darüber hinaus wurde jedoch gezeigt, dass z.B. auch innerhalb Deutschlands erhebliche Unterschiede der kardiovaskulären Sterblichkeit auf Kreisebene bestehen und das sich die relativen Mortalitätsunterschiede in den vergangenen zehn Jahren nicht nennenswert angenähert haben (151). Eine wesentliche Ursache für derartige

Unterschiede kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität stellen sozioökonomische Unterschiede innerhalb und zwischen Ländern dar. Dieser Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Status, Morbidität und Mortalität konnte für kardiovaskuläre Erkrankungen vielfach beschrieben werden. Demzufolge besteht ein stetiger Zusammenhang und Personen mit niedrigerem sozioökonomischem Status haben ein deutlich gesteigertes Krankheitsrisiko (13;152;153). Die nach wie vor große Zahl Betroffener, insbesondere aber auch die Reduktion sozialer Unterschiede stellt eine zentrale Herausforderung für die Zukunft der Prävention und Versorgung kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland dar.

Modifizierbare Risikofaktoren haben wesentlichen Einfluss auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und das Wissen um deren Prävalenz und Entwicklung in Bevölkerungen stellt daher die Grundlage dar, um zukünftige Krankheitstrends abschätzen und geeignete präventive und therapeutische Versorgungsstrukturen schaffen zu können. Die Ergebnisse der hier vorgestellten großen bevölkerungsrepräsentativen Studie bieten diese Möglichkeit für Jugendliche und zeigen, dass bereits in diesen frühen Lebensjahren eine hohe gesundheitliche Belastung durch modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren besteht. Es zeigt sich, dass die Prävalenz bei Jugendlichen höheren Alters (17-Jährige) für die meisten Risikofaktoren deutlich höher ist als in jüngeren Altersgruppen. Insgesamt ist festzustellen, dass mehr als 60% aller 11-Jährigen frei von kardiovaskulären Risikofaktoren sind, dass dies aber nur noch für etwa 25% der 17-Jährigen gilt. Es zeigt sich weiterhin, dass mehr als 30% der 17-Jährigen Jungen und Mädchen bereits zwei oder mehr wichtigen Risikofaktoren ausgesetzt sind. Neben dem Alter war insbesondere der sozioökonomische Status der Jugendlichen durchweg mit dem Auftreten dieser Risikofaktoren assoziiert, so dass Jugendliche aus Familien mit niedrigerem Sozialstatus häufiger einen oder mehrere Risikofaktoren aufwiesen. Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse machen damit eine enorme Belastung der kardiovaskulären Gesundheit bereits im Jugendalter deutlich. Insbesondere fällt jedoch das gehäufte gleichzeitige Auftreten mehrerer Risikofaktoren auf, was das kardiovaskuläre Risiko dramatisch erhöht. Die hier präsentierte Querschnittsstudie stellt die größte Untersuchung zur Gesundheit und dem Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen eines einzelnen Landes in Europa dar und ist durch eine hohe Vollständigkeit der Datenerhebung und Repräsentativität gekennzeichnet. Darüber hinaus waren sämtliche Verfahren der Datenerhebung und Untersuchung standardisiert und unterlagen einem ständigen Qualitätssicherungsprozess. Für Deutschland stellen die präsentierten Ergebnisse somit eine umfassende und verlässliche Beurteilung modifizierbarer Risikofaktoren und deren gemeinsames Auftreten bei Jugendlichen dar. Einschränkend muss jedoch beachtet werden, dass der Vergleich der Altersgruppen auf Grund der Studienmethodik nur eingeschränkt im Sinne einer Entwicklung der Häufigkeit von

Risikofaktoren innerhalb von Individuen interpretiert werden darf, da Unterschiede auch auf Kohorteneffekte zurück zu führen sein könnten. Darüber hinaus ist die Festlegung von Grenzwerten für Risikofaktoren, wie in der dargestellten Analyse eingesetzt, besonders bei Jugendlichen problematisch und kann Einfluss auf die beobachtete Prävalenz haben. Dies muss beim Vergleich mit anderen Studien berücksichtigt werden. Ähnlich den hier für deutsche Jugendliche beschriebenen Ergebnissen, zeigen aktuelle Studien aus anderen europäischen Ländern und den USA ebenfalls besorgniserregende Häufungen verschiedener modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits bei Kindern und Jugendlichen. Auch wenn die beobachtete Prävalenz relevanter Risikofaktoren anderer Studien nicht direkt vergleichbar ist, bestätigen deren Beobachtungen doch die in der vorliegenden Arbeit gefundenen besorgniserregenden Resultate. Die Belastung der kardiovaskulären Gesundheit in westlichen Industrienationen muss somit bereits im jungen Lebensalter als substantiell eingeschätzt werden (154-156).

Es ist bekannt, dass die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ein kontinuierlicher und über Jahrzehnte andauernder Prozess ist, der bereits im Kindes- und Jugendalter beginnt. Zahlreiche Studien haben zeigen können, dass nicht nur das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren im Erwachsenenalter sondern deren Vorhandensein bereits im Kindes- und Jugendalter eng mit dem Auftreten atherosklerotischer Gefäßveränderungen korreliert und zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen prädisponiert (157-159). Vor dem Hintergrund der beschriebenen Häufung modifizierbarer Risikofaktoren bei Jugendlichen aber auch Erwachsenen, ist zweifelhaft, ob sich die beobachteten positiven Trends der kardiovaskulären Sterblichkeit auch zukünftig fortsetzen werden (10). Untersuchungen aus den USA, England und Schottland geben Hinweise dafür, dass dies nicht uneingeschränkt der Fall sein könnte. So wurde berichtet, dass es im Gegensatz zu den allgemein rückläufigen Trends der Mortalität, bei jüngeren Bevölkerungsgruppen in vergangenen Jahren zu einer Stagnation der kardiovaskulären Sterblichkeit gekommen ist (7). Auch wurde festgestellt, dass es trotz der fortschreitenden medizinischen Entwicklung z.B. bei jungen Frauen und Personen mit niedrigem sozialem Status in der jüngeren Vergangenheit zu einem leichten Anstieg der kardiovaskulären Sterblichkeit kam (11;141;160;161). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten bestätigen diese Ergebnisse zumindest für Deutschland gegenwärtig nicht. Im Gegenteil zeigt sich, dass der Rückgang der Sterblichkeit in den vergangenen 10-15 Jahren auch in jüngeren Altersgruppen relativ konstant war und in höheren Altersgruppen sogar zugenommen hat. Dies sollte jedoch nicht in der Art interpretiert werden, dass die beobachtete hohe Belastung durch modifizierbare Risikofaktoren nicht auch in Deutschland negative Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit haben könnte. Vielmehr weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Deutschland in dieser Hinsicht einige Jahre hinter anderen Industrienationen zurückliegt (6). Es ist daher

durchaus denkbar, dass zukünftige Trends der Sterblichkeit in Deutschland vergleichbar mit den bereits jetzt zu beobachtenden Trends in den USA und Großbritannien sein werden. Die hohe Prävalenz und die Häufung wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits bei Jugendlichen aber auch bei Erwachsenen lässt diese Vermutung naheliegend erscheinen. Problematisch erscheint dabei besonders, dass beobachtete Trends zu einer Verschärfung der ohnehin schon bestehenden sozialen Ungleichheiten von Morbidität und Mortalität beitragen könnten.

Die Gesundheitsausgaben industrialisierter Länder sind in vergangenen Jahrzehnten erheblich gestiegen. Ursachen hierfür sind u.a. die demographische Entwicklung, die Zunahme chronischer Erkrankungen, Multimorbidität und die Entwicklung neuer Technologien. Besonders chronische Erkrankungen sind häufig mit lebenslanger intensivierter medizinischer Betreuung, andauernden medikamentösen Therapien und anderen therapeutischen Interventionen verbunden. Damit einhergehend entstehen erhebliche Kosten für die Gesundheitssysteme. Übergewicht und Adipositas sind wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer und anderer chronischer Erkrankungen und deren dramatische Zunahme kann die Gesundheitsausgaben somit erheblich beeinflussen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eindeutig, dass Übergewicht und Adipositas mit erheblichen zusätzlichen jährlichen Kosten verbunden sind und einen substantiellen Anteil der Gesundheitsausgaben in Europa und in Deutschland ausmachen. Gemessen am Bruttoinlandsprodukt betragen die zusätzlichen jährlichen Ausgaben durch Adipositas dabei bis zu 0,6% und die absoluten jährlichen Ausgaben waren mit etwa 10 Milliarden Euro in Deutschland höher als in allen anderen europäischen Ländern. Lediglich in den USA übertreffen die durch Adipositas verursachten Ausgaben die in Deutschland und Europa noch erheblich (162;163). Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, wurde von der OECD errechnet, dass die mit Adipositas einhergehenden Kosten bis zu 7% der Gesamtgesundheitsausgaben eines Landes ausmachen können (16). Es ist jedoch davon auszugehen, dass sowohl die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten Kosten, als auch die der OECD, konservative Schätzungen darstellen, da die zugrundeliegende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas und auch die monetäre Bewertung in der Regel nicht auf aktuellen Daten basieren. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass ein erheblicher Zeitunterschied zwischen dem Auftreten des Risikofaktors Adipositas und entsprechenden gesundheitlichen und ökonomischen Konsequenzen besteht. Somit ist die Zunahme der Prävalenz als auch die Kostensteigerung für medizinische Leistungen nur eingeschränkt berücksichtigt und es ist anzunehmen, dass die tatsächlichen aktuellen Ausgaben noch höher liegen. Bei Betrachtung der gesamtgesellschaftlichen Kosten von Übergewicht und Adipositas im zeitlichen Verlauf wurde vielfach beobachtet, dass die zusätzlichen Ausgaben nicht in jedem Lebensalter konstant sind. Vielmehr konnte gezeigt

werden, dass diese zusätzlichen Ausgaben bis zu einem gewissen Alter ansteigen bevor sie wieder sinken (164). Ein wichtiger Grund hierfür ist die mit Adipositas assoziierte vorzeitige Mortalität, die in adipösen Bevölkerungsgruppen zu geringeren Gesundheitsausgaben im hohen Lebensalter führen kann. Vor diesem Hintergrund wurde spekuliert, dass Adipositas trotz der gesteigerten jährlichen Kosten möglicherweise mit niedrigeren Lebenszeitkosten verbunden sein könnte. Die Datenlage diesbezüglich ist jedoch uneinheitlich und die Mehrzahl verfügbarer Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben, bestätigen diese Hypothese nicht sondern beschreiben auch Steigerungen der Lebenszeitkosten (165-168). Aus Public Health Perspektive muss somit auf Grund der individuellen Konsequenzen von Adipositas, wie vorzeitiger Mortalität und eingeschränkter Lebensqualität, die Bedeutung der Prävention von Übergewicht und Adipositas betont werden. Die gesamtgesellschaftlichen Konsequenzen in Form substantieller jährlicher Zusatzausgaben unterstreichen diese Notwendigkeit noch.

Ähnlich wie Übergewicht und Adipositas sind auch andere modifizierbare Risikofaktoren neben den persönlichen Konsequenzen für Betroffene mit erheblichen zusätzlichen Ausgaben der Gesundheitssysteme verbunden bzw. machen einen Großteil der gesundheitlichen Ausgaben in westlichen Industrienationen aus. So zeigen Untersuchungen aus Kanada und England beispielsweise, dass allein die direkten Gesundheitsausgaben verursacht durch körperliche Inaktivität zwischen 2-3% der gesamten Gesundheitsausgaben beziffern (169;170). Noch höher wurden die durch Tabakkonsum verursachten Gesundheitsausgaben eingeschätzt (171;172). Basierend auf Daten des Jahres 1996 wurden diese für Deutschland mit etwa 17 Milliarden Euro beziffert, was noch weit über den Schätzungen für Adipositas und körperliche Inaktivität liegt (171). Die in der vorliegenden Arbeit bestimmten Gesundheitsausgaben für Übergewicht und Adipositas sowie auch für andere Risikofaktoren, stellen jedoch nur einen Teilaspekt der gesamten ökonomischen Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankungen dar. In Deutschland und den meisten anderen westlichen Industrienationen sind kardiovaskuläre Erkrankungen für einen großen Anteil der Gesamtgesundheitsausgaben verantwortlich. Für die Europäische Union (EU) konnte beispielsweise gezeigt werden, dass direkte und indirekte Kosten kardiovaskulärer Erkrankungen im Jahr 2003 mit Ausgaben in Höhe von etwa 169 Milliarden Euro verbunden waren, von denen 105 Milliarden Euro durch die Gesundheitssysteme getragen wurden. Dies entspricht etwa 12% der Gesamtausgaben der Gesundheitssysteme (173). Dieser Anteil schwankte dabei allerdings von Land zu Land sehr stark zwischen 2% (Malta) und 17% (England). In der EU ist Deutschland das Land mit den höchsten absoluten Ausgaben für kardiovaskuläre Erkrankungen, etwa 53 Milliarden, was nahezu ein Drittel der Ausgaben der gesamten EU ausmacht. Differenziert nach Erkrankungsgruppen entfallen die höchsten Ausgaben innerhalb der EU auf die KHK (ca. 45 Milliarden Euro) und ZVK (ca. 34 Milliarden

Euro), wobei die Bedeutung einzelner Erkrankungsgruppen jedoch ebenfalls von Land zu Land stark variiert. Besonders auffällig ist beispielsweise, dass der Anteil der Ausgaben für Hypertonie in Deutschland mit ca. 12 Milliarden Euro besonders hoch ist und etwa 23% der Gesamtausgaben für kardiovaskuläre Erkrankungen ausmacht (173). Dies scheint im Einklang mit der besonders hohen Hypertonie Prävalenz in Deutschland zu sein (120). Erwartungsgemäß sind die Gesundheitsausgaben für kardiovaskuläre Erkrankungen in den USA noch um ein vielfaches höher als in der EU. Dort verursachten kardiovaskuläre Erkrankungen laut aktuellen Statistiken des Jahres 2009 Kosten von etwa 475 Milliarden Dollar, mit deutlich ansteigendem Trends in vergangenen Jahren (174;175).

Zusammenfassend machen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deutlich, dass die epidemiologische Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen und modifizierbarer Risikofaktoren sowohl in Deutschland als auch weltweit herausragend ist. Trotz der positiven Trends der kardiovaskulären Mortalität ist die absolute Zahl Betroffener und Neuerkrankter nach wie vor hoch. Darüber hinaus erscheint es vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz modifizierbare Risikofaktoren und Entwicklungen anderer Industrienationen wahrscheinlich, dass sich die bisherigen Trends nicht fortsetzen lassen werden und dass es zu einer Stagnation oder sogar gegenteiligen Entwicklung der altersstandardisierten Mortalität auch in Deutschland kommen könnte. Besonders die nach wie vor große soziale Ungleichverteilung von Gesundheit und Krankheit wird hierbei zukünftig von zentraler Bedeutung sein. Hinzu kommt die substantielle ökonomische Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen, die besonders vor dem Hintergrund knapper werdender Ressourcen der meisten Gesundheitssysteme kritisch gesehen werden muss. Im internationalen Vergleich hebt sich Deutschland dadurch ab, dass die positive Entwicklung der kardiovaskulären Sterblichkeit weniger ausgeprägt war als in anderen Ländern und dass die mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen verbundenen Gesundheitsausgaben besonders hoch sind. Diese Konstellation erscheint unbefriedigend und unterstreicht die Notwendigkeit einer Stärkung der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland.

### 3.2. STRATEGIEN ZUR PRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

Die Erkenntnisse zur Epidemiologie und Gesundheitsökonomie kardiovaskulärer Erkrankungen und modifizierbarer Risikofaktoren in Deutschland und anderen Industrienationen machen deutlich, dass die präventiven Anstrengungen erhöht werden müssen, um zukünftige positive Entwicklungen der Gesundheit und Lebenserwartung realisieren zu können. In Deutschland und den meisten Industrienationen nimmt die individuelle Prävention, insbesondere bei Personen mit erhöhtem Risiko, dabei traditionell den größten Stellenwert ein. Die Identifikation der Personengruppen mit erhöhtem bzw.

hohem Risiko stellt sich jedoch nicht unproblematisch dar und das Risiko ein Ereignis zu erleiden wird häufig falsch eingeschätzt. Risikoscores zur evidenz-basierten Bestimmung des globalen kardiovaskulären Risikos werden daher von der WHO, sowie internationalen und nationalen Fachgesellschaften für den regelmäßigen Einsatz bei gesunden Patienten im Rahmen der Primärprävention empfohlen (4;26). In Abhängigkeit vom individuellen Risiko der Menschen kann als Konsequenz dieser Risikostratifikation die Umsetzung intensiverter und individualisierter Maßnahmen zur Lebensstilmodifikation (z.B. körperliches Training bzw. Maßnahmen zur Förderung der körperlichen Aktivität, spezifische Diätberatung, Ernährungskurse, Maßnahmen und Kurse zur Raucherentwöhnung) oder auch die Entscheidung zum Einsatz von Arzneimitteln empfohlen werden (4;26). Im Gegensatz zu diesen Empfehlungen machen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch deutlich, dass niedergelassene Ärzte Risikoscores zur Prädiktion des globalen kardiovaskulären Risikos nur sehr eingeschränkt nutzen. Zwar gaben etwa 60% der niedergelassenen Ärzte in Berlin an, Risikoscores ein zu setzen, die Häufigkeit der Verwendung war jedoch auf einen Bruchteil relevanter Patienten beschränkt. Dies entspricht Untersuchungen aus der Schweiz und Neuseeland, die ebenfalls zeigten, dass die Verwendung von Risikoscores durch niedergelassene Ärzte trotz vielfältiger Empfehlungen sehr begrenzt ist (176;177). Fehlendes Wissen um das Vorhandensein und die Einsatzmöglichkeiten von Risikoscores wurde als Begründung dieser Beobachtungen herangezogen. Die vorliegende Arbeit macht jedoch deutlich, dass mangelndes Wissen nur einen Teilaspekt für das beobachtete Missverhältnis darstellt. Vielmehr wurde deutlich, dass die politischen und strukturellen Rahmenbedingungen den routinemäßigen Einsatz bei niedergelassenen Medizinern begrenzen und dass die Ärzte ihre Rolle in der Primärprävention im aktuellen Kontext der Patientenversorgung in Frage stellten. Darüber hinaus zeigten sich die Notwendigkeit entsprechender Weiterbildungen sowie eine Verbesserung der Praktikabilität aktuell verfügbarer Risikoscores. Nach Ansicht der Ärzte sollten Risikoscores vereinfachte und automatisierte computerisierte Kalkulationen des Risikos verschiedener chronischer Erkrankungen mit Hilfe von Routinekrankenaktendaten ermöglichen. Als entscheidend wurde jedoch weiterhin betont, dass die Ergebnisse der Risikostratifikation direkte Anknüpfungspunkte und Empfehlungen für intensivierte Strategien zur Veränderung des Lebensstils ermöglichen, was aktuelle Risikoscores häufig nicht bieten. Trotz gewisser methodischer Einschränkungen der hier vorgestellten Studie, die bedingt sind durch die Kombination aus qualitativen und quantitativen Methoden und der damit einhergehenden geringen Stichprobengröße, stellen die Ergebnisse eine der wenigen detaillierten Untersuchungen des Einsatzes von Risikoscores und dessen Schwierigkeiten dar. Die Ergebnisse sind daher eine wesentliche Erweiterung des aktuellen Wissensstandes zum Einsatz von Risikoscores und sind im Einklang mit weiteren Untersuchungen und



Stellungnahmen, die ebenfalls die Praktikabilität aktueller Risikoscores in Frage stellten (177-179). Darüber hinaus ist denkbar, dass neuere Konzepte der Risikovorhersage dazu beitragen könnten, die Kommunikation von Risiken und den Einsatz von Risikoscores zu verbessern (180). In diesem Kontext sind insbesondere langfristige oder „lifetime“ Risikovorhersagen zu nennen, die das Risiko der Krankheitsentstehung für einen deutlich längeren Zeitraum, als die üblicherweise verwendeten 10 Jahre, anstreben (180-182). Mögliche Vorteile dieser Instrumente sind u.a. die Berücksichtigung kompetitiver Risiken im Verlauf des Lebens und die Fähigkeit zur Vorhersage der gesamtgesellschaftlichen Krankheitslast, die den direkten Vergleich mit anderen Erkrankungen ermöglicht (183). Gegenwärtig hat die Vorhersage des „lifetime“ Risikos als Ergänzung zu „traditionellen“ Risikoscores jedoch nur vereinzelt Einzug in aktuelle Leitlinien gefunden und weitere Studien zur Untersuchung ihres Nutzens in der klinischen Praxis sind abzuwarten (183-185).

Neben der Entscheidungsfindung für oder gegen medikamentöse Therapien deuten sowohl die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als auch Empfehlungen zum Einsatz der Risikoscores darauf hin, dass spezifische Lebensstilmodifikationen eine wesentliche Konsequenz der Risikostratifikation darstellen sollten (26). Maßnahmen beziehen sich dabei insbesondere auf intensiviertere Strategien der Raucherentwöhnung, Förderung körperlicher Aktivität, diätetische Strategien und damit verbunden Reduktion von Übergewicht und Adipositas. Die Evidenz aus Interventions- und Beobachtungsstudien ist eindeutig, dass jede dieser Maßnahmen für sich oder in Kombination mit einer erheblichen Reduktion des Auftretens und der Progression kardiovaskulär bedingter Morbidität und Mortalität verbunden sein kann. Erhebliche Schwierigkeiten bestehen jedoch darin, kurzfristige Veränderungen des Gesundheitsverhaltens auch langfristig bei zu behalten. Die Evidenz für diese langfristige Wirksamkeit ist bisher vielfach eingeschränkt.

Vor dem Hintergrund dieser Schwierigkeiten zeigen die Ergebnisse der vorgestellten Metaanalyse, dass die körperliche Aktivität von gesunden Erwachsenen mittels geeigneter Präventionsstrategien auch langfristig gesteigert werden kann. Das Ausmaß der Steigerung der wirksamsten Strategien erreichte dabei aktuell empfohlene Umfänge, die einen wöchentlichen Energieverbrauch von etwa 1000kcal entsprechen, was mit etwa 30 Minuten Körperlicher Aktivität moderater Intensität an 5 Tagen in der Woche gleich zu setzen ist (48). Die Ergebnisse geben weiterhin Hinweise darauf, dass individualisierte und intensiviertere Strategien wirksamer zu sein scheinen als die einfache ärztliche Empfehlung aktiv zu werden. Dabei schienen insbesondere solche Strategien erfolgversprechend, die in Ergänzung zu Informationen und Beratung ein individuelles Rezept bzw. eine Verschreibung für die Ausübung körperlicher Aktivität beinhalteten. Darüber hinaus wurde deutlich, dass einmalige Maßnahmen langfristig nur wenig wirksam sind und dass regelmäßige

Wiederholungen der Intervention oder Erinnerungen (Boosterstrategien) nötig erscheinen, um auch langfristige Steigerungen der körperlichen Aktivität erzielen zu können. Weitere Systematische Übersichtsarbeiten und aktuelle randomisiert-kontrollierte Studien bestätigen diese Ergebnisse und zeigen ebenfalls das Potential individueller Strategien zur Förderung der körperlichen Aktivität auf (186-188). Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit machen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch auch deutlich, dass selbst bei der wirksamsten identifizierten Interventionsstrategie nur ein relativ kleiner Anteil der Studienteilnehmer ausreichend aktiv gemäß aktuellen Empfehlungen war (189). Eine Steigerung der körperlichen Aktivität in großen Bevölkerungsgruppen bedarf somit weiterer Anstrengungen. Auch wenn für Deutschland gegenwärtig keine verlässlichen Informationen zum körperlichen Aktivitätsverhalten der Bevölkerung zur Verfügung stehen, geben Untersuchungen z.B. aus England und den USA sowie frühere Befragungen aus Deutschland Hinweise dafür, dass nur ein Bruchteil der Bevölkerung ausreichend aktiv ist (122;123). Ein ähnliches Bild zeichnet sich für Tabakkonsum, Ernährungsverhalten und Adipositas ab. Auch für diese Risikofaktoren konnte im Rahmen aktueller Systematischer Übersichtsarbeiten und Metaanalysen gezeigt werden, dass geeignete individuelle Präventionsmaßnahmen in der Lage sein können, wünschenswerte positive Veränderungen zu bewirken (190-198). In den meisten Fällen wird jedoch ebenfalls deutlich, dass die Nachhaltigkeit und häufig auch die Größe des Effekts eingeschränkt sind und dass ein großer Teil der teilnehmenden nicht zu nachhaltigen Verhaltensänderungen bewegt werden konnte. So fanden Untersuchungen z.B. zur Tabakprävention und Tabakentwöhnung heraus, dass diese Maßnahmen zwar statistisch signifikante Reduktion der Raucherprävalenz erzielen konnten, dass der Anteil der Personen, die nicht dauerhaft Nichtraucher bzw. abstinent blieben dennoch sehr hoch war (199;200).

Wie in der Primärprävention, stellen nichtpharmakologische Maßnahmen seit langer Zeit auch die Basis der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen dar (4). In dem Zusammenhang zeigt die vorliegende Arbeit, dass aktuelle nichtmedikamentöse Strategien (Tabakentwöhnung, Förderung körperlicher Aktivität, diätetische und psychosoziale Maßnahmen) über die Standardtherapie hinaus zu einer deutlichen Reduktion von Mortalität, Morbidität und auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen können. Evidenz für Reduktionen von Mortalität und Morbidität fanden sich insbesondere für multimodale Präventionsstrategien und Maßnahmen, die einen Fokus auf körperliches Training hatten. Maßnahmen mit einem Fokus auf psychosoziale Risikofaktoren schienen besonderen Einfluss auf eine Verbesserung der Lebensqualität zu haben. Obwohl Raucherentwöhnung und diätetische Maßnahmen seit langer Zeit zentrale Bestandteile der Sekundärprävention darstellen, war die Evidenz für die Wirksamkeit dieser Strategien in der vorliegenden Arbeit gering. Dies ist bedingt durch einen Mangel verlässlicher Studien, die die Wirksamkeit der

jeweiligen Maßnahmen unter Betrachtung kardiovaskulärer Endpunkte untersuchten. Indirekte Schlüsse sind jedoch aus Studien verfügbar, die einerseits zeigen, dass Maßnahmen der Raucherentwöhnung das Rauchverhalten positiv beeinflussen und andererseits, dass Personen die nach kardiovaskulärem Ereignis abstinent werden, eine deutlich verbesserte Prognose haben (35;201). Darüber hinaus bestehen eindeutige Zusammenhänge zwischen diätetischen Maßnahmen und kardiovaskulären Erkrankungen sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention. Hierfür gibt es auch Hinweise aus randomisiert-kontrollierten Studien, die jedoch auf Grund der Selektionskriterien der vorliegenden Arbeit keine Berücksichtigung finden konnten (55;56).

Die bereits thematisierte zunehmende Ressourcenknappheit von Gesundheitssystemen wirkt sich dahingehend aus, dass neben der Umsetzbarkeit und der reinen Effektivität von Therapien und Präventionsmaßnahmen, zunehmend die Kosten dieser Maßnahmen bedeutungsvoller werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen in diesem Zusammenhang, dass Maßnahmen zur Prävention bei gesunden Erwachsenen durch Förderung der körperlichen Aktivität nicht nur wirksam langfristig die körperliche Aktivität steigern können, sondern dass sie zusätzlich auch kosteneffektiv sind. Dabei wurde deutlich, dass aktuelle individuelle Strategien zur Förderung der körperlichen Aktivität gegenwärtige Empfehlungen für etwa 800 Euro pro Jahr und Teilnehmer erzielen können. Darüber hinaus gab es Hinweise dafür, dass Maßnahmen, die Umgebungsänderungen (Bau von Fahrradwegen) und Informationen für niedergelassene Ärzte im Sinne einer Verhältnisprävention einsetzen, deutlich kosteneffektiver zu sein schienen. Vor dem Hintergrund der weitreichenden positiven Gesundheitseffekte körperlicher Aktivität, erscheint die Förderung der körperlichen Aktivität somit kosteneffektiver als zahlreiche alternative Verwendungsmöglichkeiten von Ressourcen in Gesundheitssystemen. So wurde beispielsweise gezeigt, dass die Förderung körperlicher Aktivität mit Ausgaben von etwa 10000 Euro pro gewonnenem Qualitäts-adjustierten Lebensjahr verbunden ist, was in den meisten Industrienationen als hochgradig kosteneffektiv angesehen wird (202). Einschränkend muss jedoch betont werden, dass die Anzahl der verfügbaren Kosteneffektivitätsanalysen zum gegenwärtigen Zeitpunkt sehr gering ist. Hier wird erheblicher weiterer Forschungsbedarf deutlich, der einen Grundstein dafür legen kann, dass Entscheidungsträger verstärkt und mittels zusätzlicher relevanter Argumente die Umsetzung langfristiger und nachhaltiger Präventionsstrategien veranlassen können.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit machen somit deutlich, dass aktuelle individuelle nichtmedikamentöse Präventionsstrategien wirksam und kosteneffektiv gesundheitsrelevante Verhaltensweisen fördern können und damit sowohl in der Primär- aber auch in der

Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen einen wichtigen Beitrag leisten können. Es zeigt sich jedoch auch, dass große Teile der Bevölkerung auch durch komplexe und langandauernde individuelle Präventionsmaßnahmen nicht nachhaltig zu ausreichenden Verhaltensänderungen motiviert werden können. Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention die Umsetzung in der Praxis unzureichend ist. Beispielsweise sind evidenz-basierte Programme zur Förderung körperlicher Aktivität bei gesunden Personen in Deutschland nur eingeschränkt verfügbar. Im Gegenteil sind z.B. die von den Krankenkassen geförderten Kurse in der Regel zeitlich klar umgrenzt und erfüllen häufig nicht die Kriterien, die als wichtig für nachhaltige Wirksamkeit identifiziert werden konnten. Ähnliches gilt auch für andere Programme zur Modifikation relevanter Risikofaktoren bei Gesunden. Darüber hinaus ist auch im Kontext der Sekundärprävention bekannt, dass die Teilnahme kardiovaskulärer Patienten an geeigneten Maßnahmen und kardialer Rehabilitation häufig unzureichend ist und das in der Regel erhebliche Unterschiede der Inanspruchnahme in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status bestehen (203-206). Die Ergebnisse der drei Euroaspire Studien bestätigen dies und zeigen, dass eine optimale Umsetzung der Strategien der Sekundärprävention bei Weitem nicht erreicht wird (124;126). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch, dass die bevölkerungsweite Wirksamkeit individueller Maßnahmen wahrscheinlich auch dann begrenzt ist, wenn deren Angebot und Inanspruchnahme ausgeweitet würde. Ob diese individuellen Präventionsstrategien der zunehmenden Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in Bevölkerungen dauerhaft entgegenwirken können, erscheint somit zweifelhaft. Vielmehr werden die Stärkung und der Ausbau umfassender bevölkerungsweiter Ansätze notwendig sein. Auch die aktuellen Empfehlungen des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien haben die Notwendigkeit dieser Maßnahmen jüngst hervorgehoben und im besonderen Maße berücksichtigt. Fokus der aktuellen Empfehlungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in England sind daher bevölkerungsweite Strategien, die den besonderen Stellenwert von Ernährungsaspekten und körperlicher Aktivität betonen (207). Dabei wird die Entwicklung und Umsetzung angemessener politischer Rahmenbedingungen, Regulationen, gesetzlicher Vorgaben sowie die Implementierung vielfältiger "best practice" Beispiele empfohlen. Diese streben unter anderem die Umsetzung folgender Schwerpunkte auf Bevölkerungsebene an:

- Salzreduktion
- Reduktion gesättigter Fettsäuren
- Verbot bzw. Reduktion von Transfettsäuren
- Restriktionen der Nahrungsmittelwerbung für Kinder und Jugendliche

- Eindeutige Lebensmittelkennzeichnungen
- Förderung körperlicher Aktivität im Alltag
- Vorgaben für öffentliche Restaurants, Kantinen und Schnellimbisrestaurants

Die besondere Bedeutung der Bevölkerungsstrategien beruht dabei auf der bereits von Geoffrey Rose formulierten Annahme, dass eine große Personengruppe mit geringfügig erhöhten Risiken, mit mehr Krankheits- und Todesfällen einhergeht, als eine relativ kleine Personengruppe mit stark erhöhtem Risiko. Entsprechend dieser Annahme könnte die vorgeschlagene moderate Reduktion von Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene somit zu einer deutlich größeren Reduktion von Morbidität und Mortalität führen, als intensivierete Maßnahmen bei Patienten mit hohem Risiko. Trotz offensichtlicher Schwierigkeiten, bevölkerungsweite Präventionsstrategien im Rahmen von kontrollierten Studien zu untersuchen, hat die Evidenz für deren Wirksamkeit und deren Bedeutung in der Vergangenheit erheblich zugenommen. So wurde beispielsweise jüngst auf Basis europäischer Kohortenstudien mit mehr als 100000 Teilnehmern gezeigt, dass moderate bevölkerungsweite Reduktionen des Blutdrucks, der Cholesterinwerte und der Raucherprävalenz über einen Zeitraum von 10 Jahren dreimal so viele Todesfälle vermeiden könnten wie eine intensive medikamentöse Therapie von Personen mit hohem Risiko (208). Auch Emberson et al. zeigten, dass bevölkerungsweite Strategien zur Blutdruck- und Cholesterinreduktion ein erhebliches Potential haben und deren intensive Umsetzung notwendig sein wird, um substantielle und nachhaltige Reduktionen der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erzielen zu können (209). Insbesondere der Salzkonsum ist zunehmend in den Fokus gelangt. Mehrere aktuelle Untersuchungen konnten zeigen, dass moderate Reduktionen des Salzkonsums auf Bevölkerungsebene, die beispielsweise durch Kooperationen mit der Lebensmittelindustrie erreichbar wären, jährlich mehrere 10000 Todesfälle in den USA verhindern und zwischen 20 und 30 Milliarden Dollar Gesundheitsausgaben einsparen könnten (210;211). Beispiele der Raucherprävention machen weiterhin deutlich, dass gesetzliche Regelungen, Steuererhöhungen und weitere Maßnahmen in vielen Ländern sowohl zu erheblichen Reduktionen der Raucherprävalenz als auch zu unmittelbaren Reduktionen der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse beitragen können (212). Die vorliegende Arbeit gab ebenfalls Hinweise dafür, dass bevölkerungsweite Strategien zur Förderung eines körperlich aktiven Lebensstils kosteneffektiver als individuelle Maßnahmen erscheinen. Beispiele, wie derartige Strategien zu einer Steigerung des Aktivitätsverhaltens beitragen können sind darüber hinaus zahlreich (213;214).

Sowohl gemessen an der Zahl vermiedener Todes- und Erkrankungsfälle als auch bzgl. des Kosten-Nutzen Verhältnis erscheinen bevölkerungsweite Strategien somit von entscheidender Bedeutung, um die zukünftige Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen

und Risikofaktoren in Deutschland und anderen Industrienationen positiv beeinflussen zu können. Ein entscheidender weiterer Aspekt der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen liegt jedoch in der Reduktion bestehender sozialer Ungleichheiten begründet, wie sie vielfach beschrieben wurden. Dabei bieten Bevölkerungsstrategien die Möglichkeit, sozial benachteiligte Personen zu erreichen bzw. sie sind bei diesen Bevölkerungsgruppen besonders wirkungsvoll, da sozial benachteiligte im Allgemeinen ein überproportionales Krankheitsrisiko auf sich vereinigen. Bevölkerungsweite Ansätze können somit einen erheblichen Beitrag zur Reduktion sozialer Ungleichheiten der Gesundheit von Bevölkerungen beitragen (207). Kivimaki et al. haben beispielsweise gezeigt, dass eine gleichmäßige Reduktion verschiedener Risikofaktoren in Bevölkerungen zu einer substantiellen Reduktion sozialer Ungleichheiten der Mortalität beitragen kann. Von besonderer Bedeutung erschien dabei die Prävention des Tabakkonsums (215). In ähnlicher Weise hat sich gezeigt, dass sozial benachteiligte Personengruppen preissensitiver sind und dass z.B. Steuererhöhungen zur Tabakprävention in dieser Bevölkerungsgruppe besonders wirksam sind (216). Vor dem Hintergrund der höheren Raucherprävalenz unter sozial benachteiligten Bevölkerungsgruppen, können derartige Strategien somit erheblich zur Reduktion sozialer Ungleichheiten beitragen. Ein vergleichbares Bild zeigt sich für ungesunde Ernährungsgewohnheiten, die bei sozial benachteiligten Personengruppen im Allgemeinen stärker ausgeprägt sind. Früherer bevölkerungsweite Strategien zur Anreicherung von Folsäure in Lebensmitteln konnten zeigen, dass diese Maßnahmen zu einer deutlichen Reduktion sozialer Unterschiede der Blutfolsäurewerte geführt haben (217). Ähnliche Entwicklungen können für andere Ernährungsfaktoren wie Salzkonsum, gesättigte Fettsäuren und Transfettsäuren erwartet werden. Im Gegensatz dazu gibt es vielfache Hinweise dafür, dass individuelle Strategien zur Prävention eher zu einer Zunahme sozialer Ungleichverteilungen beitragen (218). Dabei kann die Steigerung sozialer Ungleichheiten auf unterschiedlichste Weise entstehen, wie z.B. durch Unterschiede der Inanspruchnahme von Frühsorge- und Therapiemaßnahmen, Schwierigkeiten der Arzt-Patienten Interaktion und auch der Adhärenz gegenüber medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien. Ob die aktuell zunehmenden Versuche der zielgerichteten Prävention in benachteiligten Bevölkerungsgruppen tatsächlich zu einer Reduktion sozialer Unterschiede beitragen können ist gegenwärtig noch unklar.

Zusammenfassend zeigt sich, dass verschiedene individuelle nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen verfügbar sind und dass deren langfristige Effektivität und Kosteneffektivität vielfach nachgewiesen werden konnte. Risikoscores zur evidenz-basierten Identifikation von Personengruppen, die ein erhöhtes Risiko haben und damit Zielgruppe dieser Maßnahmen sind, werden jedoch auf Grund vielfältiger inhaltlicher und struktureller Barrieren nur in sehr eingeschränktem Umfang

eingesetzt. Darüber hinaus scheinen individuelle Maßnahmen auf Bevölkerungsebene nicht ausreichend umsetzbar und wirksam, um der zunehmenden Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren dauerhaft zu begegnen, soziale Ungleichheiten zu reduzieren und eine weiterhin positive Entwicklung der kardiovaskulären Mortalität gewährleisten zu können. Zusätzlich zur Stärkung nichtmedikamentöser Strategien der Primär- und Sekundärprävention, erscheint die deutliche Ausweitung bevölkerungsweiter Ansätze daher notwendig. Die bestehende Evidenz spricht dafür, dass derartige bevölkerungsweite Strategien in erheblich größerem Umfang zu einer Reduktion der Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren, der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen und einer Reduktion sozialer Ungleichverteilungen beitragen können.

## 4. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich unter Verwendung verschiedener epidemiologischer Methoden einerseits mit Fragestellungen der Epidemiologie und Gesundheitsökonomie kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren sowie andererseits mit der Effektivität und Kosteneffektivität von Strategien zur nichtmedikamentösen Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Ergebnisse zeigen, dass die deutliche Reduktion der altersstandardisierten KHK Mortalität zwischen 1980 und 2007 in Deutschland keineswegs einheitlich war sondern ein komplexes Bild widerspiegelt, mit erheblichen Unterschieden in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, sozioökonomischen und regionalen Faktoren. im Vergleich zu anderen Industrienationen fallen um mehrere Jahre verzögerte Trends mit vergleichsweise geringer Reduktion der Sterblichkeit auf. Gegenteilige Trends, wie sie in den USA und Großbritannien beobachtet wurden, finden sich hingegen nicht. Vor dem Hintergrund der nachgewiesenen hohen Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits bei Jugendlichen und der deutlichen altersabhängigen Zunahme ist jedoch absehbar, dass sich zukünftige Trends der Sterblichkeit in Deutschland vergleichbar mit den bereits jetzt zu beobachtenden weniger positiven Trends in den USA und Großbritannien entwickeln könnten. Die vorliegenden Ergebnisse machen darüber hinaus auch die gesamtgesellschaftliche Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen deutlich. In Europa betragen die mit Adipositas assoziierten Gesundheitsausgaben gemessen am Bruttoinlandsprodukt bis zu 0,6%, allein in Deutschland mehr als 10 Milliarden Euro. Studien zu den Gesundheitsausgaben für kardiovaskuläre Erkrankungen bezifferten diese in Deutschland auf etwa 53 Milliarden Euro, was fast einem Drittel der Ausgaben der gesamten Europäischen Union entspricht.

Verschiedene individuelle nichtmedikamentöse Strategien zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit bezüglich ihrer Effektivität und Kosteneffektivität beurteilt. Dabei zeigte sich, dass die vielfach empfohlenen Instrumente zur Risikostratifikation gesunder Personen, sogenannte Risikoscores, gegenwärtig nur sehr begrenzt von niedergelassenen Ärzten eingesetzt werden und dass erhebliche inhaltliche und strukturelle Barrieren bestehen. Unter anderem die fehlende Verknüpfung der Ergebnisse von Risikoscores mit individualisierten Empfehlungen zu intensiverer Lebensstilmodifikation stellt sich als Hemmnis dar. Das nichtmedikamentöse Präventionsstrategien wirksam und langfristig zu Veränderungen des Gesundheitsverhaltens und verbesserter Gesundheit im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention beitragen, konnte jedoch mittels zweier Metaanalysen in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden, ebenso wie die Kosteneffektivität dieser Strategien.



Trotz der positiven Entwicklung der Vergangenheit und der nachgewiesenen Effektivität und Kosteneffektivität individueller nichtmedikamentöser Strategien, machen die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeiten einerseits die erhebliche individuelle und gesamtgesellschaftliche Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen deutlich und legen weiterhin die Vermutung nahe, dass individuelle Präventionsstrategien auf Bevölkerungsebene nicht ausreichend umsetzbar und wirksam sein werden, um die positiven Trends kardiovaskulärer Erkrankungen nachhaltig fortsetzen zu können. Auch die Reduktion der bestehenden sozialen Ungleichverteilungen durch derartige individuelle Strategien ist unwahrscheinlich. Ergänzend zur Ausweitung individueller nichtmedikamentöser Präventionsstrategien, scheint daher insbesondere eine erhebliche Stärkung bevölkerungsweiter Ansätze notwendig, wie sie jüngst unter anderem auch vom National Institute for Health and Clinical Excellence in Großbritannien empfohlen wurden. Die bestehende Evidenz spricht dafür, dass die zusätzliche Ausweitung bevölkerungsweiter Strategien in erheblich größerem Umfang zu Reduktionen der Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren, der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen und sozialer Ungleichheiten beitragen können.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) European Heart Network. European cardiovascular disease statistics: 2008 edition. <http://www.heartstats.org/datapageasp?id=7683> (accessed July 2010) 2008;
- (2) Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander HS, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002 November 2;360(9343):1347-60.
- (3) World Health Organization (WHO). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009.
- (4) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007 October;28(19):2375-414.
- (5) DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamtl2006/fr-icd.htm> (accessed June 2010) 2006.
- (6) Levi F, Lucchini F, Negri E, La VC. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. Heart 2002 August;88(2):119-24.
- (7) Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007 June 7;356(23):2388-98.
- (8) Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, Salomaa V, Ketonen M, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. Am J Epidemiol 2005 October 15;162(8):764-73.
- (9) Organization for Economic Cooperation and Development. OECD Health Data 2009: Statistics and Indicators. [http://www.oecd.org/document/30/0,3343,en\\_2649\\_34631\\_12968734\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/30/0,3343,en_2649_34631_12968734_1_1_1_1,00.html) 2009.
- (10) Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med 2005 March 17;352(11):1138-45.

- (11) O'Flaherty M, Ford E, Allender S, Scarborough P, Capewell S. Coronary heart disease trends in England and Wales from 1984 to 2004: concealed levelling of mortality rates among young adults. *Heart* 2008 February;94(2):178-81.
- (12) Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008 May;29(10):1316-26.
- (13) Marmot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death--specific explanations of a general pattern? *Lancet* 1984 May 5;1(8384):1003-6.
- (14) Diez Roux AV, Merkin SS, Arnett D, Chambless L, Massing M, Nieto FJ et al. Neighborhood of residence and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001 July 12;345(2):99-106.
- (15) Hemingway H, Shipley M, Macfarlane P, Marmot M. Impact of socioeconomic status on coronary mortality in people with symptoms, electrocardiographic abnormalities, both or neither: the original Whitehall study 25 year follow up. *J Epidemiol Community Health* 2000 July;54(7):510-6.
- (16) Organization for Economic Cooperation and Development. *Health at a glance 2007: OECD indicators*. 2007.
- (17) Walter U, Schwartz FW. Prävention. In: Schwartz FW, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe H, Siegrist J et al. (Hg.). *Das PublicHealth Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen*. München, Wien, Baltimore: Urba & Schwarzenberg; 1998. p. 151-69.
- (18) Caplan G. *Principles of preventive psychiatry*. New York: Behavioral Publications 1964.
- (19) Hurrelmann, K and Settertobulte. Prävention und Gesundheitsförderung im Kindes- und Jugendalter. In F. Petermann (Hg.) *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie*. Göttingen: Hogrefe. 1999.
- (20) Hurrelmann K, Lasser U. Gesundheitsförderung und Krankheitsprävention. In K. Hurrelmann, U. Laaser & O. Razum (Hg.) *Handbuch Gesundheitswissenschaften*. Weinheim: Juventa. 2006.
- (21) Bröskamp-Stone U, Kickbusch I, Walter U. Gesundheitsförderung. In: Schwartz FW, Badura B, Leidl R, aspe H, Siegrist J (Hg.). *Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen*. München, Wien, Baltimore: 1998. p. 141-50.

- (22) Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB et al. [Position paper on the primary prevention of cardiovascular diseases. Current position of the 25.3.2003 Statement of the Board of the German Society of Cardiology--heart and circulatory research work commissioned by for the board by Project Group on Prevention]. *Z Kardiol* 2005;94 Suppl 3:III/113-III/115.
- (23) Stamler J. Established major coronary risk factors. In: Marmot M, Elliott P (Hg). *Coronary heart disease epidemiology: from aetiology to public health*. Oxford Medical Publications; 1992.
- (24) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999 October;34(4):1348-59.
- (25) Kannel WB. The Framingham experience. In: Marmot M, Elliott P (Hg). *Coronary heart disease epidemiology - from aetiology to public health*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 67-82.
- (26) World Health Organization (WHO). *Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. 2007.
- (27) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 September 11;364(9438):937-52.
- (28) US Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: cardiovascular disease*. Rockville, Maryland, US Department of Health and Human Services, Office of Smoking and Health. 1983.
- (29) US Department of Health and Human Services. *Summary of the health consequences of smoking. Chronic obstructive lung disease: report of the Surgeon General*, Rockville, Maryland, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. 2004.
- (30) Dept.of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General*. [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2004/complete\\_report/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/complete_report/index.htm) (accessed June 2010) 2004;
- (31) World Health Organization (WHO). *World health report 2002: reducing risks, promoting healthy life*. 2002.

- (32) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997 October 18;315(7114):973-80.
- (33) He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999 March 25;340(12):920-6.
- (34) Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006 August 19;368(9536):647-58.
- (35) Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004;(1):3041.
- (36) Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003041.
- (37) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993 January 13;269(2):232-6.
- (38) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994 January 24;154(2):169-75.
- (39) Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, Tuomilehto J. Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Eur Heart J* 2000 October;21(19):1621-6.
- (40) Ben-Shlomo Y, Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG. What determines mortality risk in male former cigarette smokers? *Am J Public Health* 1994 August;84(8):1235-42.
- (41) Jacobs DR, Jr., Adachi H, Mulder I, Kromhout D, Menotti A, Nissinen A et al. Cigarette smoking and mortality risk: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1999 April 12;159(7):733-40.
- (42) Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004 June 26;328(7455):1519.

- (43) Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008 June;15(3):239-46.
- (44) Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC et al. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA* 2000 June 14;283(22):2961-7.
- (45) Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS, Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 1995 April 19;273(15):1179-84.
- (46) Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity and the prevention of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999 August;6(4):213-6.
- (47) Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med* 2001 February;31(2):101-14.
- (48) Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006 March 14;174(6):801-9.
- (49) Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2004 June;26(5):407-18.
- (50) Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc* 2001 June;33(6 Suppl):S459-S471.
- (51) Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002 March 14;346(11):793-801.
- (52) Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med* 2004 December 15;117(12):912-8.
- (53) Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine* 2004;116(10):682.
- (54) O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010 June 17.

- (55) Mente A, de KL, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009 April 13;169(7):659-69.
- (56) de LM, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999 February 16;99(6):779-85.
- (57) Britton A, Marmot MG, Shipley M. Who benefits most from the cardioprotective properties of alcohol consumption--health freaks or couch potatoes? *J Epidemiol Community Health* 2008 October;62(10):905-8.
- (58) Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006 July 4;114(1):82-96.
- (59) International Association for the Study of Obesity. Global Obesity Prevalence in Adults. <http://www.iaso.org> 2006 September 1.
- (60) McGee DL. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol* 2005 February;15(2):87-97.
- (61) Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002 September 9;162(16):1867-72.
- (62) Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006 August 24;355(8):763-78.
- (63) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005 November 5;366(9497):1640-9.
- (64) Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999 April 27;99(16):2192-217.

- (65) Marmot MG, Shipley MJ, Hemingway H, Head J, Brunner EJ. Biological and behavioural explanations of social inequalities in coronary heart disease: the Whitehall II study. *Diabetologia* 2008 November;51(11):1980-8.
- (66) Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992 January;2(1-2):161-76.
- (67) Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992 July;152(7):1490-500.
- (68) Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996 April;3(2):213-9.
- (69) Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988 November;8(6):737-41.
- (70) Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988 May;8(3):207-11.
- (71) Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000 September 5;102(10):1082-5.
- (72) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 June 28;326(7404):1423.
- (73) Costa J, Borges M, David C, Vaz CA. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006 May 13;332(7550):1115-24.
- (74) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 April 7;335(8693):827-38.



































