



RISIKOEINSCHÄTZUNG KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNG

Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Fragestellung.....	6
3	Instrumente zur Risikoeinschätzung des kardiovaskulären Risikos.....	7
3.1	Guidelines for selecting patients for statin therapy	7
3.1.1	SHEFFIELD TABLE.....	7
3.1.2	NEW ZEALAND GUIDELINES	7
3.1.3	JOINT BRITISH SOCIETIES CORONARY RISK PREDICTION CHART	8
3.1.4	COMPARISON OF THE SHEFFIELD TABLE, NEW ZEALAND GUIDELINES, AND JOINT BRITISH CHART	8
3.2	Coronary Heart Disease	10
3.3	Prävention der koronaren Herzkrankheit	11
3.4	Kardiovaskuläre Risikoschätzung für eine informierte Patientenentscheidung	12
3.5	Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk	12
4	Suche	12

2 Kurzbericht

Das absolute kardiovaskuläre Risiko, definiert als Wahrscheinlichkeit eines Patienten für ein kardiovaskuläres Ereignis in einem definierten Zeitraum, wird durch die synergistischen Effekte von allen vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren bestimmt.¹ Absolute Differenzen im Risiko können bei Patienten mit gleichem Blutdruck und gleichem Cholesterinspiegel um das 20 fache variieren.² Die wichtigsten prädiktiven Risiken sind das Alter, eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung, eine Linkshypertrophie und Einschränkung der Nierenfunktion, aber auch Faktoren wie erhöhter Blutdruck, erhöhte Blutfette, Rauchen und das männliche Geschlecht spielen eine Rolle bei der Bestimmung des absoluten Risikos.³

Einzelne Risikofaktoren, wie Bluthochdruck oder erhöhtes Cholesterin haben einen geringen Effekt auf das absolute Risiko eines Patienten bei Fehlen anderer Risikofaktoren, aber sie können einen entscheidenden Einfluss nehmen, wenn bereits mehrere Risikofaktoren vorliegen.⁴ Angesichts einer großen Bandbreite für das absolute kardiovaskuläre Risiko bei identen Blutdruckwerten und Cholesterinspiegel, hat eine exakte Risikoeinschätzung großen Stellenwert für ein effektives Risikomanagement.⁵

Entscheidungen über Behandlung sollten sich daher am absoluten kardiovaskulären Risiko orientieren.

Ausgangspunkt für präventive lipidsenkende Therapie ist die Risikoberechnung für koronare Ereignisse und nicht nur die Bestimmung des Cholesterinspiegels, der einen schlechteren Voraussagewert für das tatsächliche Risiko hat. (Evidenzlevel B) Der Benefit einer lipidsenkenden medikamentösen Behandlung kann mit der absoluten Risikoreduktion besser als mit der relativen Risikoreduktion abgeschätzt werden.⁶ (Evidenzlevel A)

Verschiedene Scoring Systeme stehen zur Verfügung, eine der größten prospektiven epidemiologischen Studien zur koronaren Herzkrankheit wurde in Framingham in Massachusetts in den USA durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie dienten als Grundlage für ein Punktsystem zur Beurteilung des 10-Jahres-Koronarrisikos.

Die wichtigsten verfügbaren Risikoscores und -algorithmen wurden aus der deutschen PROCAM-Studie⁷ und aus der Framingham-Studie abgeleitet.^{8,9,10} Auf den Ergebnissen der Framingham Heart Study (FHS) beruhen die Framingham Categorical Risk Charts, (updated)¹¹ Sheffield Tables,¹² modified Sheffield Tables,¹³ New Zealand Charts,^{14,15} Joint British Guideline Charts,^{16,17} die European Charts der European Society of Cardiology (ESC) von 1994¹⁸ und 1998¹⁹ und Vallance risk estimator.²⁰

Die Framingham Risiko Gleichung wurde in verschiedenen Populationen validiert,²¹ das Risiko für bestimmte Subgruppen, wie Patienten mit Diabetes und Nephropathie, mit familiärer Hypercholesterinämie oder mit einer Linksventrikelhypertrophie könnten allerdings damit unterschätzt werden.

Jede Methode zur Risikoeinschätzung hat ihre Vor- und Nachteile,^{22,23,24} die Sheffield Tables ermöglichen eine Berücksichtigung von Alter und der Relation von Gesamtcholesterin zu HDL Cholesterin, die New Zealand Tables haben vier Kategorien von systolischem und diastolischem Blutdruck und sieben Risikobereiche, die Joint British Chart berücksichtigt nur den systolischen Blutdruck und hat drei Risikobereiche. Eine Schwierigkeit dieser drei Risikomodelle besteht in unterschiedlichen Angaben zum Risiko, eine koronare Ereignisrate von 3% pro Jahr in den Sheffield Tables entspricht einer koronaren Ereignisrate von 30% in 10 Jahren in der Joint British Chart und das entspricht annähernd 20% in 5 Jahren in den New Zealand Tables. Ein Vergleich der Genauigkeit dieser drei Risikoeinschätzungsmodelle für die Vorhersage des koronaren und kardiovaskulären Risikos²⁵ wurde bisher nicht durchgeführt.

Der PROCAM-Risikoscore^{26,27} wurde anhand der Daten von 5.389 Männern entwickelt, die bei ihrem Einschluss in die PROCAM-Studie zwischen 35 und 65 Jahren alt waren, und liefert möglicherweise für Männer außerhalb dieser Altersspanne ungenaue Ergebnisse. Daten aus der PROCAM-Studie weisen darauf hin, dass das absolute Risiko bei postmenopausalen Frauen ohne Diabetes mellitus abgeschätzt werden kann, indem das berechnete Risiko durch den Faktor vier geteilt wird. Postmenopausale Frauen mit Diabetes mellitus haben ein ähnlich hohes KHK-Risiko wie gleichaltrige Männer mit Diabetes mellitus, so dass hier keine Anpassung erforderlich ist.

Es gibt mehrere Unterschiede zwischen den PROCAM- und Framingham- Scores. Der deutlichste Unterschied liegt in der Studienpopulation. Die PROCAM Studie wurde an einer werktätigen Bevölkerung aus dem Nordwesten Deutschlands durchgeführt und schloss Arbeiter und Angestellte ein. In der Framingham-Studie wurde dagegen die gesamte Bevölkerung von Framingham berücksichtigt, einem Vorort von Boston, in dem im wesentlichen Mitglieder der Arbeiterklasse wohnen, die meist irischer Abstammung sind.

Die PROCAM-Studie ist neueren Datums und enthält für alle Probanden Daten zu Nüchternwerten von Triglyceriden und LDL-Cholesterin sowie Angaben zur Familienanamnese von Herzinfarkten. Die aus der Framingham-Studie abgeleiteten Algorithmen wurden im wesentlichen auf der Grundlage von Daten aus den 70er Jahren erstellt, einem Zeitraum, in dem die Inzidenz von Koronarereignissen deutlich höher war als heute. Die PROCAM-Studie dokumentierte lediglich die harten Endpunkte wie tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte und Fälle von plötzlichem Herztod. Dagegen schlossen viele der früheren Framingham- Algorithmen auch den Endpunkt der Angina pectoris ein.

Die UKPDS Risk Engine²⁸ ist ein computergestütztes Prognoseinstrument. Es basiert auf einer Kohortenanalyse der gemeinsamen Daten von 4 540 Personen mit Typ-2-Diabetes zwischen 25 und 65 Jahren, der Interventions- und Kontrollgruppe aus der United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Grundlagen der Prognose kardiovaskulärer Mortalität der SCORE Risk Charts²⁹ sind die zusammengefassten Ergebnisse verschiedener Risikostudien aus zwölf

europäischen Ländern mit insgesamt 69 Kohorten und 205 178 Personen. Variablen für die Risikokalkulation sind Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen und Cholesterinwerte (Gesamtcholesterin oder Verhältnis Gesamt- zu HDL-Cholesterin).

Das durch ein Punktsystem berechnete absolute Risiko hängt von zwei Faktoren ab, dem Ausprägungsgrad des Risikofaktors und dem zugrunde liegenden Basis- Risiko für eine koronare Herzerkrankung in einer gegebenen Population. Daher liefert ein an einer bestimmten Population entwickelter Score oder Algorithmus bei Anwendung auf eine andere Population möglicherweise keine genaue Risikoabschätzung. In der klinischen Praxis ist es daher erforderlich, Risikoscores einzusetzen, die aus einer der Herkunft des Patienten möglichst ähnlichen Population stammen.

Die zurzeit verfügbaren Risikotabellen sind unzureichend validiert.³⁰ Ein unkritischer Einsatz dieser Instrumente könnte zu erheblichen Fehlprognosen und unangemessenen Behandlungsentscheidungen führen.

Framingham- basierte Instrumente überschätzen das kardiovaskuläre Risiko bei mitteleuropäischen Populationen um mindestens 30%, mit erheblicher regionaler Varianz auch innerhalb eines Landes (zwischen 30% und 100%, British Regional Heart Study). Aus diesen Gründen benötigen die Instrumente vor ihrer Verwendung eine Rekalibrierung auf regionale kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsdaten sowie Anpassungen an sozialschichtspezifische Unterschiede. Die prognostische Übereinstimmung zwischen den Instrumenten ist mäßig.

Studien externer Validierung für die neuen europäischen SCORE Risk Charts oder die UKPDS Risk Engine liegen nicht vor.

Ein Problem aller Risikoalgorithmen ist, dass sie auf Annahmen über die Art der mathematischen Beziehungen zwischen den einzelnen Risikovariablen basieren. Neuronale Netzwerke beruhen nicht auf Annahmen über die Beziehungen zwischen Risikovariablen und können daher die Risikovorhersage in einem speziellen Datensatz gegenüber konventionellen Risikoalgorithmen verbessern. Aus den Daten der PROCAM-Studie wurde ein neuronales Netzwerk-Modell für die Risikoabschätzung entwickelt. Abgesehen von der PROCAM-Studie liegen jedoch keine Erfahrungen zum Einsatz neuronaler Netzwerke bei der Berechnung des Koronarrisikos vor. Aufgrund ihres derzeit noch experimentellen Status sollte die Risikoberechnung mit Hilfe neuronaler Netzwerke nicht als alleinige Grundlage für klinische Entscheidungen dienen.

3 Fragestellung

Lässt sich die Auswahl für eine Cholesterinsenkung durch Scoring Systeme zielgenau durchführen?

4 Instrumente zur Risikoeinschätzung des kardiovaskulären Risikos

4.1 Guidelines for selecting patients for statin therapy³¹

The difficulty for the clinician when considering cardiovascular risk and the place of statin therapy is to strike a balance between what is desirable, affordable and achievable. A number of guidelines and risk assessment tools have been published which can be used for risk stratification.^{32,33,34,35,36,37}

Three of these, the Sheffield Table,^{38,39} the New Zealand Guidelines,⁴⁰ and the Joint British Societies Coronary Risk Prediction Chart,⁴¹ are particularly relevant at this time. The recommendations of the Second Joint Task Force of the European and Other Societies on Coronary Prevention⁴² appear less useful because they do not include serum HDL cholesterol in their risk profile.⁴³

4.1.1 SHEFFIELD TABLE

In 1997, the Standing Medical Advisory Committee (SMAC) considered the place of statins in primary and secondary prevention in England and Wales.⁴⁴ For primary prevention the SMAC guidance focused on individuals with a risk of a major coronary event (non-fatal MI or CHD death) > 3% per year, in order to determine eligibility for the use of a statin. The estimates of risk in this guideline are based on the Sheffield Table whose main purpose was to show whether an individual's risk of CHD is greater or less than 3% per year, using age, sex, serum total cholesterol and the presence or absence of hypertension, smoking, diabetes, and electrocardiographic left ventricular hypertrophy as risk factors.

Modifications of the original Sheffield Table have since been published.^{45,46} The first update incorporated the total cholesterol/HDL cholesterol ratio and was shown to be more accurate than the original version which was based on total cholesterol level alone. The key change in the second update is the inclusion of two levels of risk for coronary events: 1.5% per year to enable clinicians to target patients who may benefit from aspirin and from treatment of uncomplicated mild hypertension, and 3% per year to facilitate the decision on lipid lowering drug therapy with statins.

4.1.2 NEW ZEALAND GUIDELINES

The New Zealand Guidelines⁴⁷ allow an estimate to be made of an individual's risk of a major cardiovascular event (new angina, MI, CHD death, stroke or transient ischaemic attack) over five years according to age, sex, smoking habit, diabetic status, blood pressure and total cholesterol/HDL ratio. These guidelines also facilitate a decision on drug treatment. Intervention with antihypertensive drugs and aspirin is

recommended when cardiovascular event risk is greater than 10% at five years and with a statin when cardiovascular event risk exceeds 20% at five years.

4.1.3 JOINT BRITISH SOCIETIES CORONARY RISK PREDICTION CHART

The Joint British Societies Coronary Risk Prediction Chart⁴⁸ (Joint British Chart) has similarities with both the Sheffield Table, and the New Zealand Guidelines. It targets coronary rather than cardiovascular risk. Systolic blood pressure and total cholesterol/HDL cholesterol ratio are displayed as continuous variables and CHD risk is reported as greater than 30%, 15-30%, or less than 15% over the next 10 years. The other risk factors used in the Joint British Chart are age, sex, smoking habit and diabetic status, as per the New Zealand Guidelines. Intervention with antihypertensive drugs and aspirin is recommended when CHD event risk is > 15% at 10 years, and with a statin when CHD event risk is > 30% at 10 years.

4.1.4 COMPARISON OF THE SHEFFIELD TABLE, NEW ZEALAND GUIDELINES, AND JOINT BRITISH CHART

All three risk assessment methods use the Framingham risk equation to determine the risk of an event.^{49,50,51} The Framingham equation has been validated in a number of populations, including UK men,⁵² but may underestimate risk for certain subgroups, including British Asians; Type 1 diabetics; Type 2 diabetics with nephropathy; those with familial hypercholesterolemia; those with a strong family history of premature CHD; those with left ventricular hypertrophy on electrocardiography; and those with chronic renal disease.

Annex 11: Additional notes on use of the chart:

Do not use for decisions on secondary prevention. Patients with CHD or other major atherosclerotic disease already have high CHD risk, and treatment with a statin is therefore justifiable if serum total cholesterol is > 5 mmol/l.

- Use the average of two or more measurements of lipids before initiating drug treatment with a statin.
- The Joint British Chart may underestimate risk in some individuals:
- British Asians
- Those with a strong family history of premature CHD (men <55 years, women <65 years)
- Those with familial hypercholesterolemia or other inherited dyslipidemia
- Patients with hypertension and electrocardiographic left ventricular hypertrophy (increased voltage with flat or inverted T waves in V5 and V6)
- Type 1 diabetics

- Type 2 diabetics with nephropathy (microalbuminuria or proteinuria) Patients with chronic renal disease (serum creatinine >150 mmol/l)
- Those who have recently stopped smoking or started antihypertensive drug treatment
- Those at the top end of their age range. This is because risk for each age band (e.g. 55-64 years) is calculated at the mid point (eg 60 years). Risk with therefore be underestimated as patients approach the next age category.

Each risk assessment method has its particular merits and demerits and this has been reflected in published correspondence.^{53,54,55} The Sheffield Table permits a more detailed consideration of age and total cholesterol/HDL cholesterol ratio than the other two methods. The New Zealand Guidelines offer four categories of systolic and diastolic pressure and a choice of seven risk thresholds, whereas the Joint British Chart improves and simplifies the assessment of blood pressure by considering systolic pressure as a continuous variable, but gives only three risk thresholds.

One difficulty is that the three risk assessment methods have presented their respective end points differently, which may be confusing. A coronary event rate of 3% per year (Sheffield Table) is equivalent to a coronary event rate of 30% over 10 years (Joint British Chart) which in turn approximates to a cardiovascular event rate of 20% over five years (New Zealand Guidelines). Another difficulty is that a formal comparison of the accuracy of these three risk assessment tools for the prediction of coronary and cardiovascular risk has yet to be completed.

The practical utility of these tools in the clinical setting has recently been evaluated by a representative sample of general practitioners and practice nurses in south west Scotland.⁵⁶ The results of this study showed not only that cardiovascular risk assessment using tables and charts based on the Framingham risk equation is acceptable in primary care, but also that nurses interpret the New Zealand Guidelines and Joint British Chart more accurately than the Sheffield Table, and that more doctors and nurses preferred the New Zealand Guidelines and the Joint British Chart to the Sheffield Table.

The view of the SIGN guideline development group is that by targeting absolute risk and an extensive range of risk factors, all three risk assessment tools are better than previous methods, and should probably be regarded as complementary. The results of the preference study favour the New Zealand Guidelines and Joint British Chart and, of the two, the Joint British Chart may be more suitable for use in primary care. The continuous scale for systolic pressure facilitates assessment of blood pressure, while the risk chart is also available as a computer program for those who prefer this form of presentation.

4.2 Coronary Heart Disease⁵⁷

Risk assessment in primary care

The Framingham risk model for the prediction of CHD mortality rates provides a reasonable rank ordering of risk for white individuals

⁵⁸ **Type IV evidence** – systematic review and meta-analysis of data from 1,846 men and 2,323 women 35 to 69 years of age free of coronary heart disease at the fourth examination from the Framingham Study; 2,753 men and 3,858 women from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and 2,655 men and 3,050 women from the second NHANES.

⁵⁹ **Type IV evidence** – validation of risk coefficients derived from the Framingham Study by comparison with the Dundee Risk Disk and PROCAM studies)

However, prediction of absolute risk is less accurate and currently recommended risk scoring methods derived from the Framingham study significantly overestimate the absolute coronary risk assigned to men in the United Kingdom

⁶⁰ **Type IV evidence** – prospective cohort study in 24 towns in the UK of 6,643 men aged 40-59 years and free from cardiovascular disease at entry.

Following a simple adjustment (dividing the final score for 10 year predictions by 1.47) the predicted risk became close to the observed rate at all levels of risk

Routine calculation of the risk of coronary heart disease is hampered by poor availability of data on risk factors. General practitioners and practice nurses were able to evaluate the risk of coronary heart disease from patients' records with only moderate accuracy. Data about risk factors need to be collected systematically in general practice about risk factors needs to be collected systematically in general practice

⁶¹ **Type IV evidence** – subjective estimates by 18 general practitioners and 18 practice nurses in central England of the risk of coronary heart disease using four methods of risk calculation based on a random sample of patients' records. Results were compared with a reference standard calculated from the Framingham equation. Tools used were: The Sheffield table, the New Zealand hypertension guideline risk table, the joint European Societies' recommendations on prevention of coronary heart disease and the joint British Societies' recommendations on the prevention of coronary heart disease in clinical practice.

Of three risk assessment methods, nurses are more likely to interpret correctly the New Zealand guidelines and joint British chart, and both general practitioners and nurses find these two methods easier to use and prefer them to the Sheffield table. 33/37 doctors and 22/35 nurses scored at least 10 of 12 case histories correctly when using the Sheffield table; corresponding numbers for the New Zealand guidelines were 37 and 33 respectively and for the joint British chart 36 and 34 respectively. There were no significant differences between the three scores for doctors, whereas accuracy among nurses was significantly poorer ($P < 0.001$) with the Sheffield table than with each of the other two guidelines. Only 6 doctors and 6/34 nurses gave the Sheffield table a high preference rating (4 or 5). More doctors and nurses gave high preference scores for the New Zealand guidelines (26 doctors and

25 nurses) and for the joint British chart (23 and 25) ($p < 0.001$ for the Sheffield table compared with each of the other two guidelines for both doctors and nurses). Similar results were found for ease of use

⁶² **Type II evidence** – a randomised controlled trial of 37 general practices – 37 doctors and 35 nurses

Software programmes are available to assist with the prevention and management of coronary heart disease.^{63, 64, 65} The Clinical Decision Support System (SDSS) is now widely used in primary care in Scotland. Data from the Framingham Heart Study and risk-appraisal models were used to develop a Coronary Heart Disease (CHD) Risk Factor Calculator for early identification of high-risk individuals.

The PRECARD(R) computer program was developed using a new coronary risk score (the Copenhagen Risk Score) for myocardial infarction and a model for calculating the effect of intervention. Two Danish population studies ($n = 11\,765$) with 10 years of follow up were used to establish the risk score.

4.3 Prävention der koronaren Herzkrankheit⁶⁶

Risikoabschätzung zur Auswahl von Patienten für die klinische Behandlung

Es war bislang üblich, Strategien zur Verringerung des KHK-Risikos in Maßnahmen der Primär- und der Sekundärprävention zu unterteilen. Dabei wird der Ausdruck Primärprävention für die vor einem ersten akuten Koronarereignis, in der Regel einem Herzinfarkt, ergriffenen Maßnahmen verwendet, während sich die Sekundärprävention auf Maßnahmen zur Vorbeugung eines weiteren Koronarereignisses bezieht. Diese Unterscheidung hat jedoch in den letzten Jahren an Bedeutung verloren. Prospektive epidemiologische Studien wie die deutsche PROCAM-Studie zeigten, dass das Herzinfarktrisiko vieler Hochrisiko-Patienten ohne klinisch manifeste KHK ebenso hoch oder sogar noch höher ist als das Risiko von Personen, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben. Daher hat sich der Fokus von der Zweiteilung in Primär-/Sekundärprävention hin zum Konzept des aktuellen oder absoluten Risikos verschoben, das in Ereignisraten pro Jahr ausgedrückt wird.

Das absolute Risiko lässt sich mit Hilfe eines der in diesem Handbuch vorgestellten Algorithmen anhand von Risikofaktoren berechnen. Allerdings gibt es mehrere pathophysiologische Zustände, die - unabhängig vom Ausprägungsgrad einzelner Risikofaktoren - für sich genommen bereits mit einem hohen Risiko einhergehen. Neben der klinisch manifesten Arteriosklerose sind dies der Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom und ein absolutes 10-Jahres-Risiko für eine koronare Herzkrankheit von mehr als 20%.

Was kennzeichnet einen Hochrisiko- Patienten?

Ein Patient wird als Hochrisiko-Patient für eine KHK eingestuft, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:

Manifeste KHK¹

- Andere klinische Ausprägung der Arteriosklerose
 - Periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - Karotisstenose²
 - Ischämischer Schlaganfall
 - Bauchaortenaneurysma
- Ein errechnetes 10-Jahres-Risiko für einen Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod von mehr als 20%

Risikoermittlung

Patienten werden als Hochrisiko-Patienten eingestuft, wenn ihr absolutes Risiko, in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod zu erleiden, mehr als 20% beträgt.

Mit Hilfe des **PROCAM-Risikoscore**⁶⁷ lässt sich das Risiko für das Auftreten eines tödlichen oder nicht-tödlichen Herzinfarkts bzw. eines plötzlichen Herztodes innerhalb von 10 Jahren abschätzen.

Der PROCAM-Risikoscore⁶⁸ wurde anhand der Daten von 5.389 Männern entwickelt, die bei ihrem Einschluss in die PROCAM-Studie zwischen 35 und 65 Jahren alt waren, und liefert möglicherweise für Männer außerhalb dieser Altersspanne ungenaue Ergebnisse. Vorläufige Daten aus der PROCAM-Studie weisen darauf hin, dass das absolute Risiko bei postmenopausalen Frauen ohne Diabetes mellitus abgeschätzt werden kann, indem das berechnete Risiko durch den Faktor vier geteilt wird. Postmenopausale Frauen mit Diabetes mellitus haben ein ähnlich hohes KHK-Risiko wie gleichaltrige Männer mit Diabetes mellitus, so dass hier keine Anpassung erforderlich ist.

¹ Symptome einer manifesten KHK sind:

- stabile oder instabile Angina pectoris
- Herzinfarkt
- Frühere Koronareingriffe wie Angioplastie und aortokoronarer Bypass

² Auf eine Karotisstenose weisen hin:

- transitorische ischämische Attacken
- Verschluss der Karotis um mehr als 50%

PROCAM-Score (Prospective Cardiovascular Münster Study)			
Alter (in Jahren)		LDL Cholesterin (mg/dL)	
35 - 39	0	< 100	0
44 - 44	6	100 - 129	5
45 - 49	11	130 - 159	10
50 - 54	16	160 - 189	14
55 - 59	21	>190	20
60 - 65	26	HDL Cholesterin (mg/dL)	
Raucher		<35	11
Nein	0	35 - 44	8
Ja	8	45 - 54	5
Myokardinfarkt in der Familie		>55	0
Nein	0	Triglyzeride (mg/dL)	
Ja	4	<100	0
Systolischer Blutdruck (mmHg)		100 - 149	2
<120	0	150 - 199	3
120 - 129	2	>200	4
130 - 139	3	Diabetes mellitus	
140 - 159	5	Nein	0
>160	8	Ja	6

* Patienten mit Hochrisikomerkmale sind definiert als Patienten mit einem zukünftigen Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) von mehr als 20% (summierter PROCAM-Score: > 53).

Der PROCAM-Algorithmus für Männer (Cox-Proportional-Hazards-Modell)

Das in diesem Handbuch beschriebene einfache PROCAM-Punktsystem wurde aus einem komplexeren Cox-Proportional-Hazards-Modell abgeleitet. Dieses Modell eignet sich besser als der einfache Risikoscore zur Ermittlung der Auswirkungen eines Behandlungserfolges auf das 10-Jahres-Risiko und vermeidet Verzerrungen, die bei der Risikoberechnung auftreten können, wenn Werte der Risikofaktoren an den Grenzen der verwendeten Kategorien liegen. Das Cox-Modell kann in einen Computer oder entsprechenden Taschenrechner programmiert werden und steht darüber hinaus online zur Verfügung.⁶⁹

Herzinfarktrisiko bei Frauen in der PROCAM-Studie

Entsprechend der Formel zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für einen Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod bei Männern der PROCAM-Studie wurde auch eine Formel für Frauen im Alter zwischen 45 und 65 Jahren entwickelt. Grundlage für die Formel bilden die 32 Herzinfarkte, die im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren bei 2,810 Frauen dieser Altersgruppe in der PROCAM-Studie auftraten.⁷⁰

Der Framingham-Risikoscore

Eine der größten und am besten dokumentierten prospektiven epidemiologischen Studien zur KHK wurde in der Stadt Framingham in Massachusetts in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie dienten als Grundlage für ein Punktsystem zur Beurteilung des 10-Jahres-Koronarrisikos.⁷¹

Der Framingham-Algorithmus (Weibull-Modell)

Im Laufe der Jahre entstanden aus der Framingham-Studie zahlreiche Risikoalgorithmen. Einer der am häufigsten angewandten ist das so genannte Weibull-Modell. Der Framingham-Algorithmus kann in einen Computer oder entsprechenden Taschenrechner programmiert werden und steht außerdem im Internet unter <http://www.cardiacrisk.org.uk> zur Verfügung.

Schwierigkeiten können auftreten, wenn dieser Algorithmus auf eine andere Population angewendet wird als auf diejenige, aus der er abgeleitet wurde.

Neuronale Netzwerk-Analyse

Ein grundlegendes Problem aller Risikoalgorithmen ist, dass sie auf Annahmen über die Art der mathematischen Beziehungen zwischen den einzelnen Risikovariablen basieren. Insbesondere komplexe Beziehungen zwischen einzelnen Risikofaktoren oder solche höherer Ordnung können übersehen werden, wodurch es zu einem Informationsverlust in der Risikoabschätzung kommen kann. Dagegen beruhen neuronale Netzwerke nicht auf Annahmen über die Beziehungen zwischen Risikovariablen und können daher die Risikovorhersage in einem speziellen Datensatz gegenüber konventionellen Risikoalgorithmen verbessern.

Aus den Daten der PROCAM-Studie wurde ein neuronales Netzwerk-Modell für die Risikoabschätzung entwickelt. Dieses Modell ist auch auf der Internetseite der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (<http://www.chd-taskforce.com>) verfügbar und erzielte genauere Ergebnisse als ein konventioneller Risikoalgorithmus auf der Grundlage des Cox-Proportional-Hazards-Modells. Abgesehen von der PROCAM-Studie liegen jedoch noch keine Erfahrungen zum Einsatz neuronaler Netzwerke bei der Berechnung des Koronarrisikos vor. Aufgrund ihres derzeit noch experimentellen Status sollte die Risikoberechnung mit Hilfe neuronaler Netzwerke daher nicht als alleinige Grundlage für klinische Entscheidungen dienen.

Koronarrisikotabellen

Mehrere Empfehlungen für die Koronarprävention bedienen sich farbkodierter Tabellen für das Koronarrisiko, auch "Sheffield-Tabellen" genannt. Wie bereits weiter oben erwähnt, sind diese Tabellen für die schnelle erste Risikoeinschätzung im arbeitsreichen Klinikalltag wertvoll, sollten jedoch nicht als Ersatz für eine formelle Beurteilung des Koronarrisikos mit Hilfe eines vollständigen Risikoalgorithmus angesehen werden.

Fehlermöglichkeiten beim Einsatz von Tabellen und Punktsystemen für die Berechnung des Koronarrisikos

- **Fehlberechnung des Risikos bei Hochrisiko-Patienten deren Risikofaktoren an den Grenzen zwischen zwei Risikofaktorkategorien liegen**
- Aufgrund der nicht-additiven Wechselwirkungen zwischen den Risikofaktoren zeigt die Kurve des Koronarrisikos im Hochrisiko-Bereich einen sehr viel steileren Anstieg als im Bereich eines niedrigeren Risikos. Das bedeutet, dass auch nur geringe Rundungsfehler beim Einsatz von Punktsystemen und Tabellen bei Hochrisiko-Patienten bedeutende Fehler bei der Berechnung des absoluten Risikos nach sich ziehen können. Derartige Rundungsfehler können auch auftreten, wenn die Einheiten für Triglyceride oder Cholesterin von mg/dL auf mmol/L oder umgekehrt umgerechnet werden.
- **Widersprüchliche Ergebnisse aufgrund der nicht-stetigen Risikofaktorkategorien**
- Da die Risikofaktorkategorien nicht stetig sind, kann es bei der Berechnung des Risikos zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen, wenn anstelle des vollständigen Algorithmus das Punktsystem verwendet wird.

Unterschiedliche Ergebnisse bei Anwendung des Framingham-Risikoscores bzw. des PROCAM-Risikoscores

Die beiden wichtigsten heute verfügbaren Risikoscores und -algorithmen wurden aus der deutschen PROCAM-Studie und der US-amerikanischen Framingham-Studie abgeleitet. Es gibt mehrere bedeutende Unterschiede zwischen den PROCAM- und Framingham-Scores und jedes Punktsystem hat dabei seine eigenen Vorzüge.

- Der deutlichste Unterschied liegt in der Studienpopulation. Die PROCAM Studie wurde an einer werktätigen Bevölkerung aus dem Nordwesten Deutschlands durchgeführt und schloss Arbeiter und Angestellte ein.
- In der Framingham-Studie wurde dagegen die gesamte Bevölkerung von Framingham berücksichtigt, einem Vorort von Boston, in dem im wesentlichen Mitglieder der Arbeiterklasse wohnen, die meist irischer Abstammung sind.
- Die PROCAM-Studie ist neueren Datums und enthält für alle Probanden Daten zu Nüchternwerten von Triglyceriden und LDL-Cholesterin sowie Angaben zur Familienanamnese von Herzinfarkten.
- Die aus der Framingham-Studie abgeleiteten Algorithmen wurden im wesentlichen auf der Grundlage von Daten aus den 70er Jahren erstellt, einem Zeitraum, in dem die Inzidenz von Koronareignissen deutlich höher war als heute.
- Die PROCAM-Studie dokumentierte lediglich die harten Endpunkte wie tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte und Fälle von plötzlichem Herztod. Dagegen schlossen viele der früheren Framingham- Algorithmen auch den weichen Endpunkt der Angina pectoris ein.

Das durch ein Punktsystem berechnete absolute Risiko hängt von zwei Faktoren ab, dem Ausprägungsgrad des Risikofaktors und dem zugrunde liegenden Basis-KHK-Risiko einer gegebenen Population. Daher liefert ein an einer bestimmten Population entwickelter Score oder Algorithmus bei Anwendung auf eine andere Population möglicherweise keine genaue Risikoabschätzung. In der klinischen Praxis ist es daher ratsam, Risikoscores einzusetzen, die aus einer der Herkunft des Patienten möglichst ähnlichen Population stammen.

Regionale Umrechnungsfaktoren für die Anpassung von Risikoscores

Die Arbeit mit Risikoalgorithmen erfordert qualitativ gute, langfristige prospektive epidemiologische Daten. Derartiges Datenmaterial steht in vielen Regionen der Welt nicht zur Verfügung. Darüber hinaus lassen sich selbst in abgegrenzten geographischen Regionen wie Europa signifikante Unterschiede hinsichtlich des absoluten Risikos von Personen mit vergleichbarem Risikoprofil beobachten. Aus diesem Grund kann ein aus einer bestimmten Population abgeleiteter Algorithmus bei Anwendung auf eine andere Population eine fehlerhafte Einschätzung des absoluten Risikos liefern.

Die Tabelle auf der folgenden Seite zeigt einen derartigen Ansatz zur Rekalibrierung des PROCAM-Algorithmus anhand der beobachteten KHK-Morbidität, -Mortalität und -Letalitätsraten des MONICA-Projekts der WHO (World Health Organization Monitoring of Trends in Cardiovascular Disease).

Land	Region	Umrechnungsfaktor	
		Männer	Frauen
Australien	Newcastle	1,22	1,54
	Perth	0,90	0,95
Belgien	Charleroi	1,51	1,71
	Gent	1,03	1,10
China	Peking	0,31	0,61
Dänemark	Glostrup	1,73	2,00
Deutschland	Augsburg	1,00	1,00
	Bremen	1,13	1,02
	Ostdeutschland	1,18	1,22
Finnland	Provinz Kuopio	2,06	1,17
	Nord-Karelia	2,54	1,44
	Turku/Loimaa	1,69	1,12
Frankreich	Lille	1,10	1,07
	Straßburg	0,90	0,88
	Toulouse	0,58	0,54

Island	<i>Island</i>	1,13	0,83
Italien	<i>Raum Brianza</i>	0,71	0,54
	<i>Friulien</i>	0,71	0,59
Jugoslawien	<i>Novi Sad</i>	1,37	1,24
Kanada	<i>Halifax County</i>	1,24	1,15
Litauen	<i>Kaunas</i>	1,73	1,07
Neuseeland	<i>Auckland</i>	1,36	1,44
Polen	<i>Region Tarnobrzeg</i>	2,41	2,39
	<i>Warschau</i>	2,21	2,22
Russland	<i>Mosow-Kontrolle</i>	2,21	2,22
	<i>Mosow-Intervention</i>	1,82	1,34
	<i>Novosibirsk-Kontrolle</i>	1,78	1,49
	<i>Novosibirsk-Intervention</i>	1,76	1,80
Schweden	<i>Göteborg</i>	1,01	0,95
	<i>Nordschweden</i>	1,18	1,00
Schweiz	<i>Tessin</i>	0,61	--
	<i>Waadt/Freiburg</i>	0,55	--
Spanien	<i>Katalanien</i>	0,48	0,39
Tschechische Republik	<i>Tschechische Republik</i>	1,69	1,37
USA	<i>Stanford</i>	1,28	1,76
Vereinigtes Königreich	<i>Belfast</i>	1,78	1,93
	<i>Glasgow</i>	2,32	3,00

4.4 Kardiovaskuläre Risikoschätzung für eine informierte Patientenentscheidung⁷²

Wie valide sind die Prognoseinstrumente?

Die Autoren haben untersucht, ob sich die derzeit verfügbaren Instrumente zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos als Basis einer informierten Patientenentscheidung („informed/shared decision making“) eignen.

Zur Identifizierung der Instrumente, der zugrunde liegenden Populationsstudien und der Validierungsstudien sind Recherchen in der Cochrane-Datenbank (Ausgabe 2/2004) und Medline (bis 16. 8. 2004) erfolgt. Die Suchbegriffe risk, assess\$, prognos\$, predict\$, cardiovascul\$ und die Subheadings „Cardiovascular Diseases/*“ [MeSH], „Risk Assessment/*“ [MeSH], „Prognosis/*“ [MeSH], „Cohort Studies“ [MeSH] sind kombiniert worden. In die Suchstrategie nach Validierungsstudien sind zudem die identifizierten Instrumente als Suchbegriffe einbezogen.

Insgesamt wurden **zwölf Prognoseinstrumente** identifiziert

Die **Framingham-Gleichung** basiert auf den Beobachtungen der ersten und zweiten Generation der Framingham Heart Study (FHS) und prognostiziert ein koronares Risiko für 10 Jahre bei Personen im Alter von 30–74 Jahren. Ebenfalls auf den Ergebnissen der FHS beruhen die **Framingham Categorical Risk Charts**,⁷³ (updated) **Sheffield Tables**,⁷⁴ **modified Sheffield Tables**,⁷⁵ **New Zealand Charts**,⁷⁶ **Joint British Guideline Charts**,⁷⁷ und die **European Charts der European Society of Cardiology (ESC)** von 1994⁷⁸ und 1998.⁷⁹ Die Framingham- basierten Instrumente prognostizieren kardiovaskuläre oder koronare Risiken für die Zeiträume von 1, 5 oder 10 Jahren und verwenden die gleichen prognostischen Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes und Zigarettenrauchen. Die Verwendungen der Variablen Blutdruck, Cholesterinwerte und linksventrikuläre Hypertrophie sind unterschiedlich. Der **PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) Risk Score** basiert auf den Daten der 5 389 ausschließlich männlichen Teilnehmer der gleichnamigen deutschen Kohortenstudie und einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren.⁸⁰ Neben den in den Framingham- basierten Instrumenten verwendeten Variablen werden hier koronare Ereignisse in der Familienanamnese (ersten Grades) und Triglyzeride einbezogen. Prognostiziert wird ein koronares Risiko für 10 Jahre. Der PROCAM-Algorithmus wird beispielsweise von der International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease und der International Atherosclerosis Society⁸¹ sowie von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Bestimmung von Hochrisikopatienten empfohlen.⁸²

Die **UKPDS Risk Engine**⁸³ ist ein computergestütztes Prognoseinstrument. Es basiert auf einer Kohortenanalyse der gemeinsamen Daten von 4 540 Personen mit Typ-2-Diabetes zwischen 25 und 65 Jahren, der Interventions- und Kontrollgruppe aus der primär randomisiert- kontrolliert angelegten United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Zu diesem Zweck wurden für den Beobachtungszeitraum von im Median 10,7 Jahren die Ereignisraten für Tod oder Tod infolge eines koronaren Ereignisses ausgewertet. Das Instrument prognostiziert koronare Risiken für verschiedene Zeiträume in Jahresschritten ausschließlich für Personen mit Typ-2-Diabetes. Über die Variablen der Framingham- basierten Modelle hinausgehend sind

hier Alter bei Diabetesdiagnose, Zeitraum seit der Diabetesdiagnose, HbA1c und ethnische Zugehörigkeit Faktoren für die Risikoberechnung.

Die **SCORE Risk Charts** sind 2003 von der European Society of Cardiology (ESC) im Rahmen des European BIOMED Program vorgelegt worden.⁸⁴ SCORE ist die Abkürzung für Systematic COronary Risk Evaluation. Grundlagen der Prognose kardiovaskulärer Mortalität für 10 Jahre sind die zusammengefassten Ergebnisse verschiedener Risikostudien aus zwölf europäischen Ländern mit insgesamt 69 Kohorten und 205 178 Personen. Variablen für die Risikokalkulation sind Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen und Cholesterinwerte (Gesamtcholesterin oder Verhältnis Gesamt- zu HDL-Cholesterin).

Framingham- basierte Instrumente überschätzen das kardiovaskuläre Risiko bei mitteleuropäischen Populationen um mindestens 30%, mit erheblicher regionaler Varianz auch innerhalb eines Landes (zwischen 30% und 100%, British Regional Heart Study). Aus diesen Gründen benötigen die Instrumente vor ihrer Verwendung eine Rekalibrierung auf regionale kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsdaten sowie Anpassungen an sozialschichtspezifische Unterschiede. Sensitivität, Spezifität und C-Statistik sind bei externer Validierung deutlich schlechter. Die prognostische Übereinstimmung zwischen den Instrumenten ist mäßig (κ um 0,5). Studien externer Validierung für die neuen europäischen SCORE Risk Charts oder die UKPDS Risk Engine konnten nicht identifiziert werden.

Die zurzeit verfügbaren Risikotabellen sind unzureichend validiert. Ein unkritischer Einsatz dieser Instrumente könnte zu erheblichen Fehlprognosen und unangemessenen Behandlungsentscheidungen führen.

4.5 Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk⁸⁵

Treatment decisions should be based mainly on absolute estimates of cardiovascular risk. As a result, some patients with average or below average levels of blood pressure or blood cholesterol will be treated in preference to other patients with higher levels. Although this approach has been advocated for at least 10 years,^{86 87} and is supported by both observational and clinical trial evidence, many clinicians still base treatment decisions mainly on blood pressure or cholesterol levels.

Relative risk of cardiovascular diseases

Meta-analyses of individual patient data, from prospective observational studies covering both developed and developing populations, show the same general pattern of association between blood pressure or blood cholesterol levels and relative risk of cardiovascular disease.^{88,89,90,91}

For a specific absolute change in blood pressure there is a constant relative change in cardiovascular risk between the blood pressure range of about 110/70 mm Hg and 170/105 mm Hg. A difference in diastolic blood pressure of about 5 mm Hg is associated with about a 20% relative difference in coronary risk and about a 35% relative difference in stroke risk anywhere within this wide blood pressure range.⁹²

A 0.6 mmol/L difference in total blood cholesterol corresponds to about a 27% relative difference in coronary risk, and this association is roughly constant anywhere in the total cholesterol range between about 4.0 mmol/L and 9.0 mmol/L.⁹³ The relation between blood cholesterol and ischaemic stroke is also positive but the relation with haemorrhagic stroke is uncertain.⁹⁴ Although observational studies show a stronger relation between these two risk factors and cardiovascular risk in younger than in older people, the relative association remains constant within any one age-group.

Absolute risk of cardiovascular disease

Absolute cardiovascular disease risk (ie, the probability that a patient will have a cardiovascular event in a defined period) is determined by the synergistic effect of all cardiovascular risk factors present,⁹⁵ and absolute differences in risk can vary more than 20-fold in patients with the same blood pressure or cholesterol levels.⁹⁶ The most powerful risk predictors are age, previous symptomatic cardiovascular disease, and pathophysiological changes, such as left ventricular hypertrophy and renal impairment, but many factors, including increasing blood pressure and lipids, smoking, male sex, and others, interact to determine absolute risk.⁹⁷ Single risk factors such as blood pressure or cholesterol have a minor effect on a patient's absolute risk in the absence of other risk factors, but they can have a major effect in the presence of several risk factors.⁹⁸

Estimating absolute cardiovascular risk

In view of the wide range of possible absolute cardiovascular risks in patients with similar blood pressure or blood cholesterol concentrations, accurate risk assessment is fundamental to effective clinical risk management. A range of paper-based and electronic cardiovascular risk prediction scores is now readily available.

Although the degree of uptake is uncertain, a growing body of research has shown that risk prediction scores are usable in routine clinical practice.^{99,100} and lead to improved risk management.^{101,102} Many scores have been derived from the Framingham Heart Study, a cohort study of about 5000 white Americans, established more than 50 years ago and replenished by offspring of the original cohort.¹⁰³ Scores have also been based on the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study, a working population of about 20 000 people in northern Germany, initiated in 1979,¹⁰⁴ and another score is based on about 5000 people with diabetes from the UK Prospective Diabetes Study.¹⁰⁵ Several other cardiovascular mortality scores have been published, one based on 47 088 adults with raised blood pressure from eight European and North American trials,¹⁰⁶ and the European SCORE project's high risk and low risk region charts based on 12 European cohorts representing 2.7 million person-years of follow-up.¹⁰⁷

Several validation studies have been done with the Framingham prediction scores but findings are conflicting. Framingham investigators report that their risk scores are reasonably generalisable across populations with coronary rates similar to North American rates and that the scores can be recalibrated for other populations.¹⁰⁸ Other investigators report less favourable results for both the discriminatory power and generalisability of Framingham predictive functions.^{109,110}

5 Suche

Keywords: coronary heart disease, lipid lowering drug therapy, cholesterol, risk scale, risk assessment, Coronary Risk Assessment

Suchstrategie:

Guidelines International, <http://www.nzgg.org.nz>,

<http://hebwwwcm.ac.uk/>, <http://www.chd-taskforce.com>, <http://www.sign.ac.uk>

¹ Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976; 37: 269–82

² Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56–64.

³ D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000; 139: 272–81.

⁴ Anderson KV, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293–98.

⁵ Rod Jackson, Carlene M M Lawes, Derrick A Bennett, Richard J Milne, Anthony Rodgers Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–41

⁶ Lipids and the Primary Prevention of Coronary Heart Disease, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Sign Publication Number 40, <http://www.sign.ac.uk>

⁷ Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster heart study (Procarn). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19: (Suppl A): A2-A11.

⁸ Dawber TR. The Framingham study: the epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1980.

⁹ Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293–8.

¹⁰ Durrington P, Prais H, Bhatnagar D, France M, Crowley V, Khan J, et al. Indications for cholesterol-lowering medication: comparison of risk-assessment methods. *Lancet*, 1999; 353: 278–81

¹¹ Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.

¹² Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, et al. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995;346:1467–71.

¹³ Wallis EJ, Ramsay LE, UI HI, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000;320: 671–6.

¹⁴ Ramsey LE, Haq IU, Jackson PR, Targeting lipid lowering drug therapy for primary prevention of coronary heart disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996; 348: 387–8

¹⁵ Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000;320:709–10.

¹⁶ Working group of the British Cardiac Society BH. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80 (suppl 2): S1-S29

¹⁷ National Heart & Lung Institute. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. *Heart* 1998;80:Suppl 2:1–29.

¹⁸ Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–31

- ¹⁹ Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
- ²⁰ Vallance P, Martin J. Drug therapy for coronary heart disease: the Sheffield table. *Lancet* 1997; 350: 1854
- ²¹ Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40–46.
- ²² Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR, Yeo WW, Williamson R. Drug therapy for coronary heart disease: the Sheffield table. *Lancet* 1997; 350: 1852.
- ²³ Poulter NR, Alberti KG, Beevers DG, Betteridge DJ, Campbell RW. Drug therapy for coronary heart disease: the Sheffield Table. *Lancet* 1998; 351: 443–4
- ²⁴ Ritchie LD, Isles CG. Targeting lipid lowering drugs for the primary prevention of coronary heart disease: comparison of Sheffield Table and New Zealand Guidelines. *Br J Cardiol* 1999; 6: 220–2
- ²⁵ Lipids and the Primary Prevention of Coronary Heart Disease, Section 4: Drug therapy: intervention thresholds and risk assessment Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Sign Publication Number 40, <http://www.sign.ac.uk>
- ²⁶ Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–315
- ²⁷ http://www.chd-taskforce.de/pocketpc_d.htm
- ²⁸ Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 671–9.
- ²⁹ Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
- ³⁰ Matthias Lenz, Ingrid Mühlhauser Kardiovaskuläre Risikoschätzung für eine informierte Patientenentscheidung. Wie valide sind die Prognoseinstrumente? *Med Klin* 2004; 99: 651–61.
- ³¹ Lipids and the Primary Prevention of Coronary Heart Disease, Section 4: Drug therapy: intervention thresholds and risk assessment Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Sign Publication Number 40, <http://www.sign.ac.uk>
- ³² Standing Medical Advisory Committee. The use of statins. London: Department of Health, 1997. [cited 31 March 1999]. Available from World Wide Web: <<http://www.doh.gov.uk/cmo/statins2.htm>>
- ³³ Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, Macfarlane PW. Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 197–209.
- ³⁴ Shaper AG, Pocock SJ, Phillips AN, Walker M. A scoring system to identify men at high risk of a heart attack. *Health Trends* 1987; 19: 37–9.
- ³⁵ Tunstall-Pedoe H. The Dundee coronary risk-disk for management of change in risk factors. *BMJ* 1991; 303: 744–7.
- ³⁶ Betteridge DJ, Dodson PM, Durrington PN, Hughes EA, Laker MF, Nicholls DP, et al. Management of hyperlipidaemia: guidelines of the British Hyperlipidaemia Association. *Postgrad Med J* 1993; 69: 359–69.
- ³⁷ Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 1997; 95: 2329–31.
- ³⁸ Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1467–71
- ³⁹ Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Pickin DM, Payne JN. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield Table. *Lancet* 1996; 348: 387–8
- ⁴⁰ Dyslipidaemia Advisory Group on behalf of the Scientific Committee of the National Heart Foundation of New Zealand. 1996 National Heart Foundation clinical guidelines for the assessment and management of dyslipidaemia. *NZ Med J* 1996; 109: 224–31

- ⁴¹ Wood D, Durrington P, Poulter N, McInnes G, Rees A, Wray R on behalf of the British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, and British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1999; 80 (suppl 2): S1-S29
- ⁴² Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
- ⁴³ Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121: 641-7.
- ⁴⁴ Standing Medical Advisory Committee. The use of statins. London: Department of Health, 1997. [cited 31 March 1999]. Available from World Wide Web: <<http://www.doh.gov.uk/cmo/statins2.htm>>
- ⁴⁵ Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. A comparison of methods for targeting CHD risk for primary prevention. *Heart* 1997; 77 (Suppl 1): 36. [abstract]
- ⁴⁶ Wallis EJ, Ramsay LE, Haq IU, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: population and validation of a new Sheffield Table (submitted for publication)
- ⁴⁷ Dyslipidaemia Advisory Group on behalf of the Scientific Committee of the National Heart Foundation of New Zealand. 1996 National Heart Foundation clinical guidelines for the assessment and management of dyslipidaemia. *NZ Med J* 1996; 109: 224-31.
- ⁴⁸ Wood D, Durrington P, Poulter N, McInnes G, Rees A, Wray R on behalf of the British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, and British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1999; 80 (suppl 2): S1-S29
- ⁴⁹ Dawber TR. The Framingham study: the epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1980.
- ⁵⁰ Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-8.
- ⁵¹ Durrington P, Prais H, Bhatnagar D, France M, Crowley V, Khan J, et al. Indications for cholesterol-lowering medication: comparison of risk-assessment methods. *Lancet*, 1999; 353: 278-81
- ⁵² Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-46.
- ⁵³ Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR, Yeo WW, Williamson R. Drug therapy for coronary heart disease: the Sheffield table. *Lancet* 1997; 350: 1852.
- ⁵⁴ Poulter NR, Alberti KG, Beevers DG, Betteridge DJ, Campbell RW. Drug therapy for coronary heart disease: the Sheffield Table. *Lancet* 1998; 351: 443-4
- ⁵⁵ Ritchie LD, Isles CG. Targeting lipid lowering drugs for the primary prevention of coronary heart disease: comparison of Sheffield Table and New Zealand Guidelines. *Br J Cardiol* 1999; 6: 220-2
- ⁵⁶ Isles CG, Ritchie LD, Murchie P, Norrie J. Risk assessment in primary prevention of coronary heart disease: a comparison of three scoring methods. *BMJ* 1999
- ⁵⁷ National Service Framework (Wales) edition 01/04 Coronary Heart Disease, Health Evidence Bulletins_Wales. High Risk and CHD Diagnosed, <http://hebw.uwcm.ac.uk/coronary/pdf/coron-heart-01-04-ch2.pdf>
- ⁵⁸ Liao Y, McGee DL, Cooper RS. How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. *American Heart Journal* 1999; 137(5): 837-45
- ⁵⁹ Yudkin JS, Chaturvedi N. Developing risk stratification charts for diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes.Medicine* 1999; 16(3): 219-27
- ⁶⁰ Brindle P, Emberson J, Lampe Fet al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *British Medical Journal* 2003; 327: 1267-1272
<http://bmj.bmjjournals.com/cgi/content/full/327/7426/1267>
- ⁶¹ McManus RJ, Mant J, Meulendijks CFM et al; on behalf of the Midlands Research Practice Consortium. Comparison of estimates and calculation of coronary heart disease by doctors and nurses using different calculation tools in general practice; cross sectional study. *British Medical Journal* 2002; 324: 459-64 and online correspondence.<http://bmj.bmjjournals.com/cgi/content/full/324/7335/459>

- ⁶² Isles CG, Ritchie LD, Murchie P, Norrie J. Risk assessment in primary prevention of coronary heart disease: randomised comparison of three scoring methods. *British Medical Journal* 2000; 320: 690-691; <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/320/7236/690>
- ⁶³ 5. Information technology and the development and use of databases. In *Coronary Heart Disease and Stroke Strategy for Scotland*. Scottish Executive, 2002 <http://www.scotland.gov.uk/library5/health/chds-09.asp>
- ⁶⁴ Day D. Population-based screening with the Coronary Heart Disease Risk Factor Calculator. *Advances in Therapy* 2001; 18(1): 21-32
- ⁶⁵ Thomsen T, Davidsen M, Ibsen H, Jorgensen T, Jensen G, Borch-Johnsen K. A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD(R) and the Copenhagen risk score. *Journal of Cardiovascular Risk* 2001; 8(5): 291-297
- ⁶⁶ International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, International Atherosclerosis Society, Januar 2003
- ⁶⁷ Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-315
- ⁶⁸ http://www.chd-taskforce.de/pocketpc_d.htm
- ⁶⁹ <http://www.chd-taskforce.com>
- ⁷⁰ Interaktive Risikoabschätzung im Internet: <http://www.chd-taskforce.com>
- ⁷¹ <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf>
- ⁷² Matthias Lenz, Ingrid Mühlhauser Kardiovaskuläre Risikoschätzung für eine informierte Patientenentscheidung. Wie valide sind die Prognoseinstrumente? *Med Klin* 2004;99:651-61.
- ⁷³ Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- ⁷⁴ Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, et al. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995;346:1467-71.
- ⁷⁵ Wallis EJ, Ramsay LE, UI HI, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000;320: 671-6.
- ⁷⁶ Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000;320:709-10.
- ⁷⁷ National Heart & Lung Institute. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. *Heart* 1998;80:Suppl 2:1-29.
- ⁷⁸ Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-31
- ⁷⁹ Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.
- ⁸⁰ Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster heart study (Procam). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19: (Suppl A): A2-A11.
- ⁸¹ Assmann G, Buyken A, Cullen P, et al. Prävention der koronaren Herzkrankheit. International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease, International Artherosclerosis Society. Grünwald: Bruckmeier, 2003.
- ⁸² Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herzund Kreislaufforschung (DGK) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax, Herz und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiologie* 2003;92:501-21.
- ⁸³ Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
- ⁸⁴ Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.

- ⁸⁵ Rod Jackson, Carlene M M Lawes, Derrick A Bennett, Richard J Milne, Anthony Rodgers Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–41
- ⁸⁶ Alderman MH. Blood pressure management: individualised treatment based on absolute risk and the potential for benefit. *Ann Intern Med* 1993; 119: 329–35.
- ⁸⁷ Jackson R, Barham P, Maling T, et al. The management of raised blood pressure in New Zealand. *BMJ* 1993; 307: 107–10
- ⁸⁸ Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- ⁸⁹ Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease and stroke in the Asia Pacific Region. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 563–72
- ⁹⁰ Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific Region. *J Hypertens* 2003; 21: 707–16
- ⁹¹ Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801–07
- ⁹² Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002; **324**: 1570–76.
- ⁹³ Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56–64.
- ⁹⁴ Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–53.
- ⁹⁵ Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976; 37: 269–82
- ⁹⁶ Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56–64.
- ⁹⁷ D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000; 139: 272–81.
- ⁹⁸ Anderson KV, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293–98.
- ⁹⁹ Montgomery AA, Fahey T, Peters TJ, MacIntosh C, Sharp DJ. Evaluation of computer based clinical decision support system and risk chart for management of hypertension in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 320: 686–89.
- ¹⁰⁰ Isles CG, Ritchie LD, Murchie P, Norrie J. Risk assessment in primary prevention of coronary heart disease: randomised comparison of three scoring methods. *BMJ* 2000; 320: 690–91
- ¹⁰¹ Lowensteyn I, Joseph L, Levinton C, Abrahamowicz M, Steinert Y, Grover S. Can computerized risk profiles help patients improve their coronary risk? The results of the Coronary Health Assessment Study (CHAS). *Prev Med* 1998; 27: 730–37.
- ¹⁰² Hall LML, Jung RT, Leese GP. Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing. *BMJ* 2003; 326: 251–52.
- ¹⁰³ Kannel WB. The Framingham study: its 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb* 2000; 6: 60–66.
- ¹⁰⁴ Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–15.
- ¹⁰⁵ Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IR, Holman RR. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci* 2001; 101: 671–79.
- ¹⁰⁶ Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 75–81.
- ¹⁰⁷ Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.

¹⁰⁸ D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001; 286: 180–87.

¹⁰⁹ Diverse Populations Collaborative Group. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? Heart 2002; 88: 222–28.

¹¹⁰ Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. BMJ 2003; 327: 1267.