

Stellungnahme
der
**Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und
ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.**

zur

**Verordnungsfähigkeit von Lipidsenkern nach den Richtlinien der
Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverbandes zur
Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln
mit Gültigkeit ab 01. April 2009 (AM-RL)**

Prof. Dr. med. Winfried März,
für den Vorstand der DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Prof. Dr. med. Achim Weizel, Prof. Dr. med. Jörg Kreuzer,
Prof. Dr. med. Gerald Klose, Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Klör,
Prof. Dr. med. Detlef Kunze, Prof. Dr. med. Martin Halle,
Prof. Dr. med. Karl Winkler

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Achim Weizel
1. Vorsitzender DGFF (Lipid-Liga) e. V.
Waldklausenweg 20
81377 München

Aufgrund der Richtlinien der **Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverbandes zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln mit Gültigkeit ab 01. April 2009 (AM-RL)** sollen „Lipidsenker“ von der Verordnung ausgeschlossen werden.

Als Ausnahmen vom Verordnungsausschluss sollen gelten:

- bestehende vaskuläre Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)

Die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) befürwortet ausdrücklich das mit dieser Empfehlung erkennbare Bemühen der KBV und der gesetzlichen Krankenkassen, eine rationale und empirisch hinreichend fundierte Grundlage für die Verordnung von Lipidsenkern zu schaffen. Insbesondere unterstützt die DGFF prinzipiell die Absicht, auf dem Hintergrund begrenzter Ressourcen im Gesundheitswesen die Verordnung von Lipidsenkern bei Personen ohne kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte vom Bestehen eines hohen globalen Risikos für künftige Ereignisse abhängig zu machen.

Wir gehen davon aus, dass KBV und gesetzliche Krankenkassen damit auch die leitlinienkonforme Behandlung der Versicherten anstreben. In der vorliegenden Form wird die neue Arzneimittelrichtlinie diesem Anliegen jedoch nicht gerecht, weil sie a) mit der verfügbaren Datenlage und den daraus abgeleiteten nationalen und internationalen Leitlinien/Empfehlungen nicht im Einklang steht und b) erhebliche Hürden, die aus konzeptionellen Unzulänglichkeiten der „zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“ resultieren, eine bestimmungsgemäße Umsetzung in der ärztlichen Praxis nicht gestatten. Aus diesem Grund hätten wir es begrüßt, wenn KBV und GKV-Spitzenverbände bereits im Vorfeld der Formulierung der Ausnahmeregelungen eine Abstimmung mit der DGFF als der auf dem Gebiet der

Fettstoffwechselstörungen in Deutschland maßgeblichen Fachgesellschaft herbeigeführt hätten.

A. Die Indikation für und die Auswahl von Lipidsenkern orientiert sich an individuellen Zielwerten

Eine der wesentlichen Einwände gegen die AM-RL in der aktuellen Form besteht darin, dass sie bei vor allem bei noch asymptomatischen oder präsymptomatischen Personen die Orientierung der Behandlungsindikation an individuellen Therapiezielen ausblendet.

Lipidsenkende Pharmakotherapie ist unstrittig umso effektiver, je höher das individuelle Risiko des behandelten Patienten ist. Daher richtet sich die Entscheidung für den Einsatz von Lipidsenkern nach dem Gesamtrisiko des Patienten, wenn keine speziellen Formen der Fettstoffwechselstörungen vorliegen (vergleiche Tabelle 1).

Bei Patienten mit „stabiler“ koronarer Herzkrankheit und anderen Manifestationen der Atherosklerose ist in jedem Fall ein LDL-Cholesterin (LDL-C) von 100 mg/dl (2.6 mmol/l) oder weniger anzustreben.^{1, 2} Die weitere Absenkung des LDL-C auf 70 mg/dl (1.8 mmol/l) oder weniger stellt eine therapeutische Option dar; sie ist vor allem dann gerechtfertigt, wenn das LDL-C vor Behandlung deutlich über 100 mg/dl (2.6 mmol/l) liegt oder aus anderen Gründen ein sehr hohes Risiko angenommen werden muss (Zustand nach akutem Koronarsyndrom, Diabetes mellitus, Rauchen).^{1, 2}

In den Leitlinien des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III^{1, 2} wird der Diabetes mellitus als „koronares Risikoäquivalent“ eingestuft, dies auch dann wenn noch keine klinisch manifeste KHK vorliegt. Besteht ein Diabetes mellitus, so führt dies ebenso zu einem Zielwert für das LDL-C von 100 mg/dl (2.6 mmol/l) oder weniger.

Für Personen ohne kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte wird das Therapieziel zunächst aufgrund der Zahl der Risikofaktoren ermittelt. In Abwesenheit

weiterer Risikofaktoren oder bei Vorliegen nur eines Risikofaktors ist das Therapieziel 160 mg/dl (4.2 mmol/l). Liegen bei Patienten ohne KHK oder Diabetes mellitus zwei oder mehr Risikofaktoren vor, so beträgt das Behandlungsziel für LDL-C in jedem Fall 130 mg/dl (3,4 mmol/l) oder weniger.^{1,2} Erst für diese Gruppe mit zwei oder mehr kardiovaskulären Risikofaktoren wird eine Quantifizierung des globalen Risikos mit einem „zur Verfügung stehenden Risikokalkulator“ empfohlen. Wenn eine solche Berechnung des Risikos einen Wert über 20 Prozent in 10 Jahren liefert, wird das Therapieziel auf 100 mg/dl (2.6 mmol/l) und weniger abgesenkt. Wird eine solche Berechnung nicht durchgeführt oder ist sie aufgrund fehlender Anwendbarkeit der verfügbaren Algorithmen nicht möglich, bleibt es beim „konservativen“ Therapieziel von <130 mg/dl (3.4 mmol/l).

Die Anwendung von Risikokalkulatoren soll gemäß Leitlinie des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III nicht generell, sondern nur in einer Untergruppe von Personen erfolgen. Es wird weiterhin neben der tatsächlichen diagnostischen Effizienz auch die Anwendbarkeit solcher Risikokalkulatoren für Deutschland überhaupt zu diskutieren sein.

B. Diagnostische Effizienz und Limitationen der „zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“ schließen deren Gebrauch im Kontext der AM-RL praktisch aus

Aufgrund AM-RL sind vom Verordnungsausschluss von Lipidsenkern diejenigen Personen ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte ausgenommen, bei denen mit einem „zur Verfügung stehenden Risikokalkulator“ ein globales Risiko für ein koronares Ereignis in den nächsten 10 Jahren von < 20 Prozent und mehr ermittelt wurde. Diese Regelung ist nicht konsistent mit einschlägigen Leitlinien. Folgende auf epidemiologischen Daten beruhende Algorithmen sind verbreitet: a) Der PROCAM-Algorithmus,³ und dessen Weiterungen⁴ b) der Framingham-Algorithmus,⁵ c) der „SCORE“-Algorithmus.⁶ Die Eigenschaften und diagnostischen Charakteristika sind in den Tabellen 2 und 3 vergleichend gegenübergestellt. Im

Einzelnen bestehen gegen die alleinige Fokussierung auf Risikokalkulatoren folgende Vorbehalte:

1. Ein beträchtlicher Anteil der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie hat ein rechnerisches Risiko unter 20 Prozent und bliebe bei Anwendung der AM-RL unbehandelt. Nach dem ursprünglichen PROCAM-Algorithmus⁴ beträgt das Risiko eines Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (LDL-C 220 mg/dl), positiver Familienanamnese für koronare Herzkrankheit und ohne weitere Risikofaktoren (HDL-Cholesterin 60 mg/dl; Triglyzeride 100 mg/dl; Glukose 80 mg/dl, Blutdruck 120/80) 1.9 Prozent; es steigt mit 40, 50 und 60 Jahren auf 2.9, 6.9 und 16.7 Prozent und bleibt damit mindestens sechs Dekaden unter 20 Prozent. Wie die klinische Erfahrung zeigt, ist diese Spanne hinreichend für die Entwicklung ausgedehnter atheromatöser Veränderungen. Tatsächlich hatten 50 Prozent der Männer und etwa 30 Prozent der Frauen mit familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 60 Jahren bereits ein koronares Ereignis.⁷ Besteht unter Wissenschaftlern und Ärzten Einigkeit darüber, dass sich eine randomisierte Studie zum Einfluss von Statinen auf klinische Endpunkte bei familiärer Hypercholesterinämie aus nahe liegenden ethischen Gründen verbietet, würde solchen Patienten unter Anwendung der AM-RL eine medikamentöse Pharmakotherapie vorenthalten werden müssen.
2. Ähnliche Überlegungen gelten für die Behandlung anderer atherogener, primärer Formen der Hyperlipoproteinämien wie zum Beispiel der Typ III Hyperlipoproteinämie oder der familiär kombinierten Hyperlipidämie. Daneben besteht bei ausgeprägten Hypertriglyzeridämien (zum Beispiel bei Typ I oder Typ V Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson) die Gefahr einer akuten Pankreatitis, unabhängig vom errechneten Koronarrisiko „auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“. Unter Anwendung der AM-RL wären solchen Patienten von der Verschreibung von Lipidsenkern praktisch ausgeschlossen, womit eine medizinisch-ethisch nicht akzeptable Situation entstünde.

3. Bereits diese Überlegungen zeigen, dass „zur Verfügung stehende Risikokalkulatoren“ das lebenslange Risiko für koronare Herzkrankheit nur unzulänglich abbilden. Dies trifft auch für die polygenen und überwiegend sekundären Formen der Fettstoffwechselstörungen zu. Zur Illustration diene eine Untersuchung mit 3269 Männern und 4019 Frauen ohne koronare Herzkrankheit und ohne lipidsenkende Medikamente, von denen 1120 eine koronare Herzkrankheit entwickelten, während 1365 starben ohne dass eine koronare Herzkrankheit aufgetreten wäre. Für Männer im Alter von 40 Jahren waren die Risiken, bis ins Alter von 80 Jahren eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln in Abhängigkeit vom Gesamtcholesterin wie folgt: <200 mg/dl (<5.20 mmol/l) 31 Prozent, 200-239 mg/dl (5.20-6.19 mmol/l) 43 Prozent; ≥ 240 mg/dl (≥ 6.20 mmol/l) 57 Prozent. Für Frauen waren die entsprechenden Risiken 15 Prozent, 26 Prozent und 33 Prozent. Wurde lediglich das Risiko für koronare Ereignisse in den nächsten 10 Jahren berechnet, ergaben sich Werte von 3 Prozent, 5 Prozent und 12 Prozent für Männer und 1 Prozent, 2 Prozent und 5 Prozent für Frauen. Diese Daten unterstreichen, dass eine Berechnung des Risikos für die nächsten 10 Jahre zu kurz greift, wenn wesentliche klinische Effekte der Behandlung erzielt werden sollen.⁸
4. Generell ist offen, ob die alleinige Verwendung von Risikokalkulatoren gegenüber der „univariaten“ Erhebung von Risikofaktoren wesentliche Vorteile besitzt. Unabhängig davon, welcher Risikoalgorithmus verwendet wird, liegt die Sensitivität um etwa ein Drittel. Das bedeutet, dass unter allen Personen, die innerhalb von 10 Jahren ein koronares Ereignis erleiden, ein Drittel einen Risikoscore über dem Schwellenwert aufweist oder dass zwei Drittel derjenigen, bei denen später ein solches Ereignis auftritt, aufgrund der AM-RL vom Nutzen einer lipidsenkenden Therapie ausgeschlossen werden.
5. Keiner der „zur Verfügung stehende Risikokalkulatoren“ ist für die Anwendung bei Patienten, die bereits Lipidsenker erhalten, evaluiert. Dies könnte zu unbegründeten Beendigungen sinnvoller Behandlungen führen.

6. Die AM-RL lässt offen, welcher Risikokalkulator Anwendung finden soll. Die „zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“ unterscheiden sich grundlegend anhand folgender Kriterien: Datenbasis/Population, Altersintervall und Geschlecht der Studienpopulation, erhobene/berücksichtigte Parameter, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, diagnostische Effizienz. Daraus resultieren deutliche Unterschiede in der Anwendbarkeit:

a) der „Framingham-Algorithmus“⁵ wurde aus einer prospektiven Studie der (männlichen und weiblichen) Wohnbevölkerung von Massachusetts (USA) abgeleitet. Er ist auf Deutschland nicht ohne weiteres anwendbar, denn er überschätzt das Risiko, wenn er auf deutsche Populationen angewendet wird.⁹ Sowohl in der Augsburger MONICA-Kohorte also auch in der PROCAM-Kohorte war die Zahl der vorhergesagten Herzinfarkte bei Männern und Frauen in den verschiedenen Altersintervallen um den Faktor 2 bis 3 höher als die Zahl der tatsächlich eingetretenen Infarkte. Da in der Framingham-Studie auch weiche Endpunkte wie Angina pectoris eingeschlossen wurden, ist es eine konservative Annahme, dass der Framingham-Algorithmus die absoluten kardiovaskulären Risiken um den Faktor 1,5 bis 2 überschätzt.^{9, 10} Für den einzelnen Patienten kann daher die individuelle Therapie in Abhängigkeit vom angewendeten Algorithmus grundlegend unterschiedlich ausfallen.

b.) Der PROCAM-Algorithmus basiert auf einer Erhebung unter Erwerbstätigen im Alter von 20-78 Jahren, es wurden Männer und Frauen eingeschlossen. Er stellt ein für die deutsche Bevölkerung anwendbares Prognosemodell zur Verfügung.

c.) Der SCORE-Algorithmus⁶ beruht zwar auf einer großen Zahl Studien. Seine wesentlichen Nachteile sind, dass er das LDL-C unberücksichtigt lässt und nur das Risiko für letale, jedoch nicht für nicht letale koronare Ereignisse abbildet. Der Schwellenwert für die Annahme eines hohen Risikos ist 5 Prozent. Damit scheidet eine Benutzung des SCORE-Algorithmus in Verbindung mit der AM-RL aus.

Weitere in Deutschland vorgeschlagene Algorithmen zur Risikovorhersage wie ARRIBA oder CARRISMA besitzen keine eigene empirische Basis. Sie sind vielmehr Derivate oder Permutationen der vorgenannten Algorithmen, die vorgenannten Einschränkungen betreffen sie gleichermaßen. Somit sind die drei originären „zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“ nicht äquivalent; die AM-RL kann in der vorliegenden Form nicht umgesetzt werden, weil sie zu unbestimmt ist, es sei denn, es soll durch schwer überwindbare Hürden asymptomatischen oder präsymptomatischen Personen eine lipidsenkende Behandlung nahezu vollständig vorenthalten werden.

Tabelle 1. Zielwerte für LDL-C, Triglyceride und HDL-Cholesterin in Anlehnung an die Leitlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP) ²

	LDL-C mg/dl (mmol/l)	Triglyceride mg/dl (mmol/l)	HDL- Cholesterin mg/dl (mmol/l)
0–1 Risikofaktoren ^{1,2)}	< 160 (< 4,2)	< 150 (< 1,71)	> 40 (1.04)
zwei oder mehr Risikofaktoren, ^{1,2)} wenn 10-Jahres-Risiko unter 10% ³⁾	< 130 (< 3,4)	< 150 (< 1,71)	> 40 (1.04)
Zwei oder mehr Risikofaktoren ^{1,2)} , wenn 10-Jahres-Risiko zwischen 10% und 20% ³⁾	< 130 (< 3,4) optional: < 100 (< 2,6)	< 150 (< 1,71)	> 40 (1.04)
Diabetes mellitus ⁴⁾ oder zwei oder mehr Risikofaktoren ^{1,2)} , wenn 10- Jahres-Risiko über 20%. ³⁾ „Stabile“ KHK ⁵⁾	< 100 (< 2,6) optional: < 70 (1,8) ⁷⁾	< 150 (< 1,71)	> 40 (1.04)
„Stabile“ KHK ⁵⁾ und Diabetes mellitus; „Stabile“ KHK ⁵⁾ und Rauchen; „instabile“ KHK	< 70 (1,8)	< 150 (< 1,71)	> 40 (1.04)

Tabelle 1. Fortsetzung

- 1) Risikofaktoren:
 - Alter (Männer älter 45 Jahre; Frau älter 55 Jahre oder vorzeitige Menopause)
 - HDL-Cholesterin < 40 mg/dl (1,03 mmol/l)
 - Rauchen
 - Hypertonie (= 140/90 mmHg oder antihypertensive Behandlung)
 - positive Familienanamnese für KHK
 - Ein HDL-C > 60 mg/dl (1,55 mmol/l) neutralisiert einen anderen Risikofaktor, daher kann bei der Therapieentscheidung ein Risikofaktor abgezogen werden.

- 2) In der Primärprävention ist die alleinige Erniedrigung des HDL-C bisher keine Indikation für eine Pharmakotherapie.

- 3) Für Deutschland eignet sich der PROCAM-Algorithmus zur Berechnung des Risikos (<http://www.assmann-stiftung.de/stiftungsinstitut/procam-tests/procam-gesundheitstest/>). Speziell für Patienten mit Diabetes mellitus steht der UKPDS-Risk Engine ¹¹ zur Verfügung.

- 4) Sowohl die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, die aktuellen Richtlinien des NCEP als auch die American Diabetes Association fordern wenigstens ein LDL-C < 100 mg/dl (2,58 mmol/l) auch bei Typ 2 Diabetikern ohne Infarktanamnese.

- 5) Äquivalent zur stabilen KHK sind symptomatische cerebrovaskuläre Insuffizienz, periphere AVK und Aneurysma der A. abdominalis.

Tabelle 2. Charakteristika verschiedener Algorithmen zur Vorhersage des kardiovaskulären Risikos (modifiziert nach Silber et al. ¹² unter Berücksichtigung von Assmann et al. ⁴).

	PROCAM- SCORE	FRAMINGHAM- SCORE	SCORE DEUTSCHLAND
Datenquelle/ Population	Männliche Erwerbstätige, Westfalen, Deutschland	Wohnbevölkerung Framingham, Massachusetts, USA	KHK-Mortalität aus 12 europäischen Studien
Alter (Jahre)	20-78	20-79	40-65
Geschlecht	Männer/Frauen	Männer/Frauen	Männer/Frauen
Familienanamnese	+	-	-
Rauchen	+	+	+
Systolischer Blutdruck	+	+	+
Gesamtcholesterin	-	+	+
HDL-Cholesterin	+	+	+
LDL-C	+	-	-
Triglyzeride	+	-	-
Diabetes mellitus	+	- Alle Hochrisiko, KHK-Äquivalent	(+) Männer: 2-fach höher Frauen: 4-fach höher
Vorhersage	KHK-Mortalität und Morbidität in 10 Jahren	KHK-Mortalität und Morbidität in 10 Jahren	Nur KHK- Mortalität in 10 Jahren
Schwellenwert hohes Risiko	20 Prozent	20 Prozent	5 Prozent

Tabelle 3. Vergleich von Konsensus-Methoden für die Abschätzung des Herzinfarkttrisikos bezüglich ihrer prognostischen Qualität bei männlichen Teilnehmern der PROCAM-Studie (nach ¹⁰)

Prävalenz behandlungsbedürftiger Patienten*	13,5%	25%	7,5%	10,6%
Relatives Risiko behandlungsbedürftig gegen nichtbehandlungsbedürftig*	4,21	5,47	6,81	4,47
Sensitivität	39,7%	64,6%	35,7%	34,5%
Spezifität	88,4%	77,9%	94,5%	91,1%
Prädiktiver Wert des positiven Tests	19,8%	17,5%	32,0%	21,9%
Prädiktiver Wert des negativen Tests	95,3%	96,8%	95,3%	95,1%
Diagnostische Effizienz	85,1%	77,0%	90,5%	87,3%

*Bei der Voraussage von koronaren Ereignissen in der PROCAM-Studie aufgrund des mit den jeweiligen Methoden geschätzten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos >20% in 10 Jahren (PROCAM und NCEP-ATP III) bzw. Mortalitätsrisiko > 5% in 10 Jahren im SCORE-Algorithmus.

Sensitivität: Anteil der Männer mit einem rechnerischen Risiko $\geq 20\%$ (PROCAM und NCEP-ATP III) bzw. $\geq 5\%$ (SCORE) pro 10 Jahre an allen Männern mit einem kardiovaskulären Ereignis.

Spezifität: Anteil der Männer mit einem rechnerischen Risiko $< 20\%$ (PROCAM und NCEP-ATP III) bzw. $< 5\%$ (SCORE) pro 10 Jahre an allen Männern ohne ein kardiovaskuläres Ereignis.

Prädiktiver Wert des positiven Tests: Anteil der Männer mit einem kardiovaskulären Ereignis an allen Männern mit einem rechnerischen Risiko $\geq 20\%$ (PROCAM und NCEP-ATP III) bzw. $\geq 5\%$ (SCORE).

Prädiktiver Wert des negativen Tests: Anteil der Männer ohne kardiovaskuläres Ereignis an allen Männern mit einem rechnerischen Risiko $< 20\%$ (PROCAM und NCEP-ATP III) bzw. $< 5\%$ (SCORE).

Diagnostische Effizienz: Anteil der richtig-vorhergesagten und richtig ausgeschlossenen kardiovaskulären Ereignisse an allen Männern.

Fazit und Empfehlung

Die Ausnahmen vom Verordnungsausschluss für Patienten mit koronarer Herzkrankheit und anderen Manifestationen der Atherosklerose in der AM-RL sind nicht kongruent mit internationalen und nationalen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen. Um diese Kongruenz herzustellen schlägt die DGFF folgende, abgewandelte Formulierung der Ausnahmen vom Verordnungsausschluss vor:

- bestehende vaskuläre Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Erkrankungen, pAVK) oder Diabetes mellitus
- hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20 Prozent Ereignisrate in 10 Jahren auf der Basis des PROCAM-Algorithmus
- primäre, genetisch bedingte Fettstoffwechselstörungen
- LDL-Cholesterin > 160 mg/dl bei maximal einem weiteren Risikofaktor, wenn nicht medikamentöse Maßnahmen erfolglos bleiben LDL-Cholesterin > 130 mg/dl bei Vorliegen von zwei oder mehr weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, wenn nicht medikamentöse Maßnahmen erfolglos bleiben

Literatur

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.

4. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007;37:925-32.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
6. 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.
7. Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625-33.
8. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med* 2003;163:1966-72.
9. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937-45.
10. Von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Vergleich internationaler Konsensus-Empfehlungen zur Erkennung des präsymptomatischen Hochrisikopatienten für den Herzinfarkt in Deutschland. *Z Kardiol* 2005;94:52-60.
11. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. 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.
12. Silber S, Jarre F, Pittrow D, et al. [Cardiovascular risk assessment by primary-care physicians in Germany and its lack of agreement with the Established Risk Scores (DETECT)]. *Med Klin (Munich)* 2008;103:638-45.